FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 664

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RAMBERT Patrice

né le 26 février 1933 à PARIS 16e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

QUELQUES DONNEES SUR LA CROISSANCE TUMORALE ETUDIEE CLINIQUEMENT

Président : M. TUBIANA, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS 19e

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0086

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RAMBERT Patrice

né le 26 février 1933 à PARIS 16e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

QUELQUES DONNEES SUR LA CROISSANCE TUMORALE ETUDIEE CLINIQUEMENT

Président : M. TUBIANA, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - PARIS 19e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
—	BAUMANN (J.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	N...
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	CONTE (M.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice TUBIANA

Professeur de Radiobiologie clinique

Chef du Département des Radiations
de l'Institut Gustave Roussy

Officier de la Légion d'Honneur

Que nous remercions du choix de ce sujet, de ses conseils, de ses idées, de ses travaux.

Et à l'Equipe de Radiobiologie et Radiothérapie

Qu'il a su grouper autour de lui.

A Monsieur le Professeur Pierre DENOIX,

Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Professeur de Clinique Carcinologique

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail.

A nos Maître des Hôpitaux

Monsieur le Professeur BENARD,

Monsieur le Professeur LEMAIRE,

Monsieur le Professeur PEQUIGNOT,

Monsieur le Professeur FEY,

Monsieur le Professeur MOUQUIN,

Monsieur le Professeur GARCIN,

Monsieur le Professeur BOUDIN,

Monsieur le Professeur KUSS,

Monsieur le Professeur Agrégé CATINAT,

Monsieur le Professeur Agrégé J. DEBRAY,

Monsieur le Professeur Agrégé BARBIZET,

Monsieur le Professeur Agrégé CLOAREC,

Messieurs les Docteurs HEPP, PERNOD,
LAPRESLE, GODLEWSKI

A nos Maîtres en Radiothérapie et en Cancérologie :

Monsieur le Professeur J. DUTREIX

Messieurs les Professeur Agrégés PIERQUIN, CHASSAGNE, LALANNE

Monsieur le Docteur H. KRITTER

Messieurs les Docteurs MARKOVITS, WOLF, SCHLIENGER, CACHIN, RICHARD, Mademoiselle D. SARAZIN

Mademoiselle SCHWEISGUTH, Chef du Service de Pédiatrie

Madame DUTREIX, Chef de l'Unité de Radiophysique

Monsieur le Docteur PROUX,
Radiologiste des Hôpitaux -
Chef du Service de Radiothérapie du Centre des tumeurs de l'Hôpital Tenon

Monsieur le Docteur BOURDIN
Directeur du Centre René Huguenin

Monsieur le Docteur GEST
Chef du Service de Radiologie du Centre René Huguenin

Monsieur le Professeur OESER
Professeur de Radiologie à la F. U. - Berlin

Monsieur le Professeur MATHE, Monsieur le Professeur Agrégé AMIEL, Messieurs les Docteurs SCHWARENBERG SCHNEIDER, CATTAN, SCHLUMBERGER.

A nos COLLEGUES et AMIS de l'Institut Gustave Roussy
LEFUR, CONTESSO, BLACHET, PRADE, PARMENTIER, CHAVAUDRA, RAYNAL, VIGNE, DOYON.

Au Docteur MALAISE

Chargé de Recherche au C. N. R. S.
Laboratoire de Radiobiologie clinique de
l'Institut G. Roussy

Dont les conseils, les travaux et la collaboration nous furent précieux.

Au Docteur LAUGIER

Professeur Agrégé de Radiologie
Radiothérapeute à l'Hôpital Necker

Qui nous a prodigué conseils et encouragements,

Qui nous a initié au moins mauvais moyen de freiner la croissance tumorale,

Nos remerciements pour son enseignement et son aide.

Au Docteur SCHWEISGUTH

Chef du Service de Pédiatrie de l'Institut G. Roussy

Aux Docteurs E. ATTIE, M. SCHLIENGER, KOSKAS

Institut Gustave Roussy

Au Docteur Flore FOURNELLE LEBUIS

Hôpital Notre-Dame - Montréal

Qui nous ont aidé à rassembler ces documents cliniques.

En remerciement de ce geste de fraternité hippocratique.

INTRODUCTION

Depuis le premier travail de Collins (1956) de nombreux auteurs se sont efforcés chez l'homme, de suivre l'évolution du volume d'une tumeur primitive ou métastatique.

Ces études ont un triple intérêt :

1 - Sur le plan théorique, elles permettent d'introduire des données quantitatives dans cette notion assez vague qu'est l'évolutivité d'un cancer : on peut ainsi espérer en accumulant des observations précises établir des relations objectives entre la vitesse de croissance d'une tumeur, son type histologique et les caractéristiques de la maladie cancéreuse lorsque celle-ci se développe.

2 - Les lois de la croissance des tumeurs humaines étant connues avec une précision suffisante, il deviendrait de plus possible, après une courte observation, de calculer le moment où cette tumeur a commencé à croître et de préciser son évolution ultérieure.

3 - Ce dernier fait permettrait d'évaluer de façon plus précise l'action d'une thérapeutique. Enfin, il est possible que les méthodes thérapeutiques optimales puissent varier en fonction de la vitesse de croissance tumorale.

L'ensemble de ces notions nous a conduits à mesurer la vitesse de croissance de trois types de tumeurs.

Notre matériel d'étude se compose :

1 - de nodules pulmonaires secondaires à divers néoplasmes primitifs (os, parties molles, thyroïde essentiellement).

2 - des nodules sous-cutanés secondaires à des sarcomes.

3 - de ganglions lymphatiques, opacifiés par lymphographie et dans lesquels une maladie de système ou une métastase de néoplasie s'est développée.

Après la présentation de nos résultats, nous discuterons essentiellement de l'allure des courbes obtenues, donc du mode de croissance observé, exponentiel ou non.

Une série d'arguments sera ensuite tirée de l'historique des études antérieures et du rappel des données maintenant bien établies sur le mode de croissance des tumeurs expérimentales ainsi que de celles, moins bien établies, quant à leur généralité tout au moins, sur la cinétique des proliférations cellulaires.

Quelques exemples d'application seront exposés.

METHODES ET PRESENTATION DES MESURES

I. - NODULES PULMONAIRES

Ils sont mesurés sur des clichés de face, pris dans les conditions habituelles ; le diamètre moyen est calculé d'après 2 à 4 mesures, selon le caractère plus ou moins circulaire de l'image. La validité de la méthode a été montrée par BREUR et par les corrélations anatomo-cliniques rapportées par SPRATT.

La courbe de croissance a été obtenue en portant en coordonnées semi-logarithmiques, le logarithme du diamètre en ordonnée, le temps en abcisse. La croissance est exponentielle si la courbe obtenue est une droite ; on peut alors la caractériser par le temps nécessaire au doublement du volume, appelé temps de doublement (T. D.) Le temps de doublement du volume, qui servira toujours à l'expression des résultats, est égal au tiers du temps nécessaire au doublement du diamètre : $\left\{ V = \frac{\pi D^3}{6} \right\}$

II. - NODULES SOUS-CUTANES

La méthode de mesure appliquée a été rigoureuse, c'est celle de la mesure des tumeurs expérimentales de l'animal : les deux principaux diamètres de chaque nodule ont été mesurés chaque jour par trois observateurs indépendants et ne connaissant pas leurs mesures précédentes, il a été tenu compte de l'épaisseur de la peau ; chaque point correspond donc à la moyenne de 6 mesures.

La courbe de croissance est obtenue en portant en coordonnées semi-logarithmiques le logarithme du volume en ordonnée, le temps en abcisse.

La courbe est caractérisée par le temps nécessaire au doublement du volume = T. D. temps de doublement.

III. - GANGLIONS LYMPHATIQUES

La rétention du produit de contraste après lymphographie permet de saisir le développement d'une tumeur dans un ganglion initialement normal. Dans l'estimation du volume tumoral, il faut retrancher le volume initial. Les résultats sont exprimés en T. D. du volume.

I - CROISSANCE DE NODULES PULMONAIRES METASTATIQUES -

Les nodules pulmonaires de 30 malades ont pu être suivis sans traitement :

- 12 sont secondaires à une tumeur des os
- 3 " à une tumeur des parties molles
- 5 " à des dysembryomes testiculaires
- 3 " à des hémato-sarcomes
- 4 " à des cancers thyroïdiens
- 1 " à un adéno-carcinome utérin
- 1 " à un carcinome épidermoïde de l'oesophage
- 1 " à un naevocarcinome

Chez ces malades, trois déterminations ou plus ont pu être obtenues et la durée d'observation a en général été égale à celle du temps de doublement (T. D.), au moins.

La dimension des nodules est appréciée sur des clichés de face obtenus dans des conditions aussi standardisées que possible. Le diamètre moyen du nodule est estimé après mensuration de 2 à 4 diamètres, selon le caractère plus ou moins circulaire de l'image nodulaire. BREUR a montré la validité de cette méthode. Le logarithme du diamètre est porté en ordonnée, le temps en abcisse et la courbe sera compatible avec un modèle exponentiel si une droite est obtenue.

Chez nos malades, les courbes obtenues sont pour la plupart compatibles avec un modèle exponentiel, on peut donc dans ce cas s'exprimer en temps de doublement du volume tumoral ; celui-ci est déterminé à partir de la droite d'évolution du diamètre tumoral en fonction du temps et est égal au tiers du temps nécessaire au doublement du diamètre.

Ainsi la figure 1, montre la croissance d'une métastase pulmonaire d'un ostéosarcome (Obs. GOR.) chez une fille de 12 ans. Le T. D. est de 40 jours, l'observation clinique dure 300 jours soit 7 T. D. , la mort est survenue 360 jours après que la métastase eut été décelée au diamètre de 1 cm.

Cependant la notion de compatibilité de la croissance tumorale (C. T.) avec un modèle exponentiel doit être fortement nuancée ainsi que le montre l'analyse de nos résultats.

METASTASE UNIQUE CHEZ 16 MALADES

Chez 15 d'entre eux, la métastase croît selon un modèle compatible avec un modèle exponentiel. En moyenne l'observation a été de 80 j. ou 3 T. D.

Dans le tableau 1, le sexe, l'âge, le diagnostic histologique de la tumeur primitive sont figurés avec le temps de doublement (T. D.) de la métastase, la durée de la période d'observation clinique exprimée en mois ou en T. D. , le nombre de points sur lequel est bâtie la courbe, enfin la période séparant le premier symptôme de l'apparition de la métastase pulmonaire et la période de survie après celle-ci.

Le 16ème malade est un cas bien particulier de métastase quiescente pendant 56 mois et croissant à nouveau à l'âge de la puberté.

CHAB ... - 57.4646 - F. - 9 ans - Naevocarcinome.

Chez cette enfant porteuse d'un naevus pigmentaire géant, congénital, dégénérant à partir de l'âge de 5 ans, par endroits, en naevocarcinome, à plusieurs reprises, avec envahissement ganglionnaire, une métastase pulmonaire est apparue à l'âge de 9 ans après 4 ans d'évolution. Elle est restée stationnaire pendant 56 mois jusqu'à l'âge de la puberté, où elle croît à nouveau, accompagnée d'un lâcher de ballon. (fig. 2).

Une chimiothérapie administrée dans les 6 premiers mois de l'existence de la métastase pulmonaire : Actinomycine : 2 cures de 1500 gammas, Méthotraxate 150 mg., Purinéthol, 3 g., gêne cependant l'interprétation de cette évolution. Mais il est difficile de ne pas y voir une relation hôte tumeur particulièrement favorable au premier.

(Tableau 1 page ci-contre)

METASTASES UNIQUES A CROISSANCE EXPONENTIELLE

TABLEAU I

N°	Sexe âge	Histologie	T. D.	Observation en T. D.	Observation en Mois	Observation en Points	1° S.	Survie (mois)
1	F-12	Ostéosarcome	40	7, 5	0, 8	5	- 1	+ 11
2	H-30	Sarc. méyloplaxes	12	2	0, 8	3	- 22	+ 14
3	F-61	Chondrosarcome	60	3	6	4	- 14	+ 20
4	H-26	Réticulo-endothélio-sarcome	25	4	3, 5	5	- 30	+ 10
5	F-31	Réticulosarcome os	15	4, 7	2, 3	3	- 12	+ 3
6	H-40	Fibro myosarcome	9	3	1			
7	H-38	Carcinome embryon-naire testicule	18	2	1, 3	3	0	+ 8
8	H-18	Carcinome embryon-naire testicule	10	2	0, 6	4	- 3	+ 4
9	H-36	Tropho-carcinome	25	2, 3	2	3	- 11	+ 6
10	H-40	Carcinome thyroïde indifférencié	25	3	2, 5	5	- 2	+ 2
11	F-25	Lymphosarcome	10	2, 5	1, 2	4	- 12	+ 2
12	F-35	Hodgkin	25	1, 6	1, 5	3	- 20	
13	H-30	Hodgkin	16	3	1, 6	3		
14	F-50	Adénocarcinome utérin	52	1, 8	3			
15	H-48	Cancer épidermoïde oesophage	19	2	1, 6	3	- 5	+ 10
16	F- 9	Naevocarcinome			56	8	- 48	+ 58

(15 métastases à croissance compatible avec un modèle exponentiel)

Durée d'observation moyenne 2 mois ou 3 T. D.

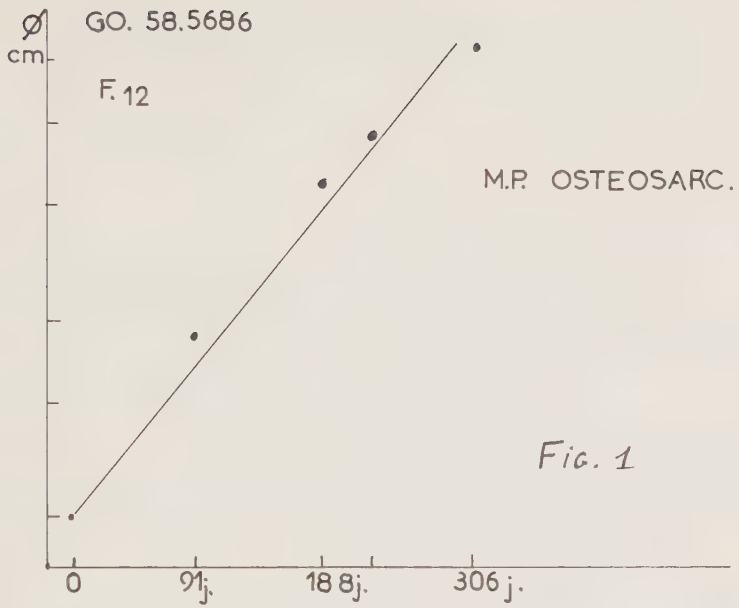

Ø
cm
GO. 58.5686
F. 12
M.P. OSTEOSARC.
0
91j.
188j.
306 j.

Fig. 1

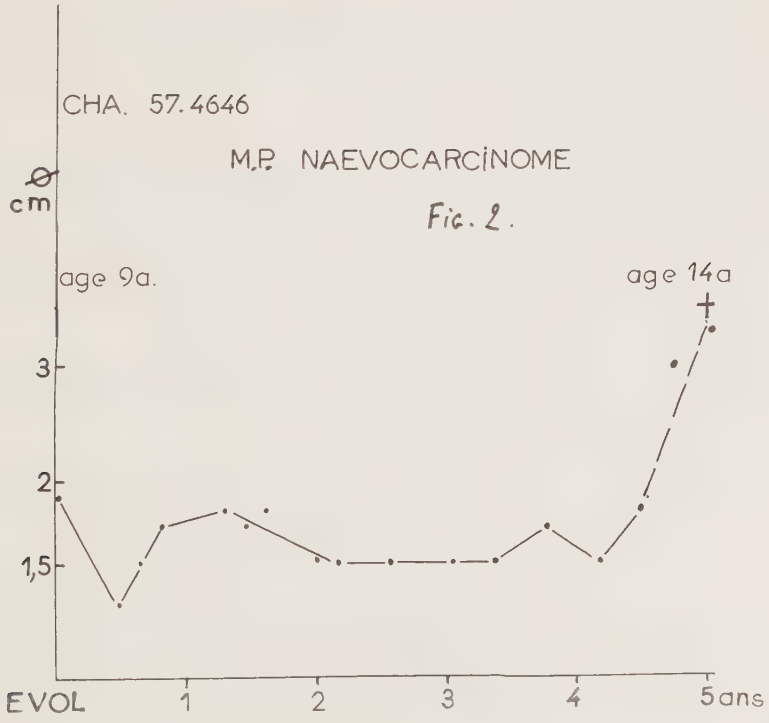

CHA. 57.4646
M.P. NAEVOCARCINOME
Ø
cm
age 9a.
age 14a
†
3
2
1,5
EVOL
1
2
3
4
5 ans

Fig. 2.

METASTASES MULTIPLES CHEZ 14 MALADES -

14 autres de nos malades sont particulièrement intéressants car plusieurs métastases, le plus souvent de taille différente ont pu être mesurées chez chacun d'eux.

Des comparaisons entre les T. D. de ces métastases peuvent être faites. Par ailleurs les durées d'observation de ce groupe de malades sont plus longues et permettent une meilleure étude de la courbe de croissance (4 T. D. ou 8 mois en moyenne).

Chez trois d'entre eux les différentes métastases ont chez le même malade une T. D. semblable à 30 % près, les diamètres initiaux de chaque métastase, étant d'ailleurs du même ordre de grandeur.

Les mesures ont pu être faites pendant un temps d'observation moyen de 4 T. D. ou 4 mois.

Le détail des données est présenté dans le Tableau II.

N°	Sexe âge	Histologie	Di	T. D.	durée observation initiale		
					T. D.	Mois	Points
17	F- 8	Sarcome ostéogénique	1 0,9	11 14	4 3	1,4 1,4	2 2
18	H-17	Sarcome fibroblastique	0,8 1,15 1,1	23 28 30	4 4 4	4,5 4,5 4,5	3 3 3
19	H-30	Carcinome embryonnaire testicule	0,8 0,8 1,5	25 25 30	5 5 4	4,5 4,5 4,5	3 3 3

TABLEAU II - METASTASES PULMONAIRES MULTIPLES CHEZ UN MEME MALADE A T. D. SEMBLABLE (à croissance compatible avec un modèle exponentiel).

Par contre chez les 11 autres malades, il existe pour le même malade, des différences nettes entre les T. D. de diverses métastases de taille différente et dans certains cas, une variation nette du taux de croissance a été mise en évidence.

La moyenne du temps d'observation est de 4 T. D. et 7 mois.

L'ensemble des résultats est figuré dans le tableau III.

Chez trois malades, 20, 21, 29, la métastase la plus petite croît le moins vite (deux métastases chez chaque malade).

Diamètre	N° 20		N° 21		N° 29	
Diamètre	1, 25	1, 5	1, 3	2, 3	1, 5	1, 8
T. D. (j.)	60	16	80	50	20	10

Chez les 8 autres malades ce sont les métastases les plus petites qui croissent le plus vite.

	Dcm	T. D. (j)
N° 22	1, 7 3, 8	60 600
N° 23	0, 75 1, 5	26 70
N° 24	0, 75 1, 4	43 150
N° 25	0, 85 1, 5 2 3, 5	14 20 56 55
N° 26	1, 5 2	20 (2 M P) 45 (2 M P)
N° 27	0, 7 2, 44	19 60

N° 28	0, 75	23
	1, 1	51
	1, 6	55
	1, 6	60
N° 30	0, 8	20
	1, 45	58
	1, 6	98
	2, 6	133

Chez ces 8 malades, la différence de taille initiale entre les différentes métastases est au moins d'un facteur 2, alors que chez les trois autres malades où la métastase la plus petite croît le plus vite, la différence de taille est plus faible de 20 à 70 %.

Chez 8 de nos malades, 10 métastases ont montré une variation de leur taux de croissance, une fois il s'agissait d'une accélération, une fois d'un ralentissement.

1 - Accélération

N° 28	Di	TDi	Da	TD2
	1, 6	55	2	35

2 - Ralentissement

N°	Di	TDi	Dr.	TD2
22	1, 7	60	4, 2	700
23	0, 75	26	1, 5	65
24	0, 75	43	2, 4	110
25	0, 85	14	1, 4	56
	1, 5	20	1, 8	56
28	0, 75	23	1, 45	50
30	0, 8	20	1, 3	160
	1	20	1, 45	58
	1	15	1, 6	98

Di = diamètre initial
TDi = TD initial
Da = D. où se produit l'accélération
Dr = le ralentissement
TD2 = TD secondaire

La variation du temps de doublement se produit toujours à la période initiale d'observation de la métastase pulmonaire et est d'autant plus souvent mise en évidence que le diamètre de la métastase lors de sa détection est plus petit.

Malades présentant des métastases multiples avec écart du modèle exponentiel

N°	Nom	Dossier	S.	Age	Diagnostic histologique
20	BEAU	58 6192	M	17	Sarc. chondroblastique
21	FAV	63 3103	M	63	Carc. thyroïdien
22	EPST	64 6839	F	74	Carc. thyroïdien
23	CLO	58 0040	F	12	Réticulo-sarcome os
24	BRE	65 3156	M	63	Fibromyscosarcome
25	REI	66 3682	M	33	Hémangio endothéliosarcome
26	ECOB	62 5116	M	27	Chorio-épithéliome
27	ALEX	65 5997	M	38	Sarc. polymorphe rhabdolytique
28	RIB	65 3855	M	25	Sarc. fibroblastique os
29	COAD	63 4518	F	27	Sarc. fibroblastique os
30	ROU	56 3157	M	11	Sarc. ostéogénique

METASTASES MULTIPLES AVEC ECART D'UN MODELE EXPONENTIEL

(durée d'observation moyenne 3,8 T. D. ou 8 mois)

N°	Sexe Age	Diamètre initial (en cm.)	temps de doublement (jours)	D2	TD2	Durée observation en TD	Durée observation en jours	Durée observation nombre d'observations
20	H-17	1, 25 1, 5	60 16			0, 3 1, 2	21 21	3 3
21	H-63	1, 3 2, 3	80 50			2, 5 4	210 210	3 3
22	F-74	1, 7 3, 8	60 270	4, 2	700	4 * 1, 3	720 720	10 10
23	F-12	0, 75 1, 5	26 70	1, 5	65	5 * 4	270 270	4 4
24	H-63	0, 75 1, 4	43 150	2, 4	110	5 * 1	330 120	3 3
25	H-33	0, 85 1, 5 3, 5	14 20 55	1, 4 1, 8	56 56	1, 5 * 2, 5 * 1, 5	70 70 70	4 4 4
26	H-27	2 (4 M.) 1, 5 (2 M.)	45 20			0, 5 1	21 21	8 4
27	H-38	0, 7 2, 4	19 60			6 2	120 120	2 2
28	H-25	0, 75 1, 1 1, 6	23 51 55	1, 45 2	50 35	5 * 6 6 *	210 210 270	3 3 2
29	H-27	1, 5 1, 8	20 10			1, 4 2, 7	27 27	2 2
30	H-11	0, 8 1 * * 1 * *	20 20 * * 15 * *	1, 3 1, 45 1, 6	160 58 98	6 * 6, 5 * 4 *	390 390 390	6 6 6

TABLEAU III

TD moyen puisque il existe une variation du TD
extrapolation

OBSERVATIONS DES MALADES

PRESENTANT DES METASTASES AVEC VARIATION DU T. D.

Voici le détail des observations et les courbes de ces 11 malades présentant des singularités par rapport au modèle exponentiel.

N° 20 - BEA ... - 58. 6192 - H-17 ans - Sarcome chondroblastique

Deux métastases sont observées sans traitement pendant 20 jours :

- l'une d'un diamètre initial de 1, 25 cm. croît avec un T. D. de 60 jours,
- l'autre d'un diamètre initial de 1, 5 cm. croît avec un T. D. de 15 jours.

La courbe est établie sur trois points mais sur un court temps d'observation, la différence de T. D. est cependant suffisamment explicite (facteur 4) pour que ce cas puisse être retenu. La plus petite croît le moins vite (fig. 3).

N° 21 - FAV ... - 63. 3103 - H-63 ans - Carcinome thyroïdien

Deux métastases ont pu être observées pendant 13 mois. Pendant la première partie de l'observation (7 mois) aucun traitement n'est administré sinon de l'extrait thyroïdien, la croissance peut donc être considérée comme libre.

Il existe une différence nette entre les T. D. de chaque métastase :

- l'une d'un diamètre de 1, 3 cm., a un T. D. de 80 jours
- l'autre d'un diamètre de 2, 3 cm., a un T. D. de 50 jours.

La courbe de croissance est établie sur trois points, sur une durée de 7 mois correspondant à 2, 5 T.D. pour l'une et 4 T.D. pour l'autre (fig. 4).

N° 22 - EPS ... - 64.6839 - F-74 ans - Carcinome thyroïdien

Deux métastases sont observées pendant 24 mois, de leur apparition au décès de la malade sans traitement ; l' I 131, deux doses de 100 mCi n'étant pas fixées par les métastases pulmonaires, les courbes de croissance sont établies sur 10 points.

- l'une d'un diamètre initial de 1,7 cm. a un T.D. initial de 60 jours qui varie quand un diamètre de 4,2 cm. est atteint, pour devenir égal à 700 jours environ.
- l'autre d'un diamètre initial de 3,8 cm. a un T.D. de 270 jours environ, qui ne varie que légèrement (fig. 5)

N° 23 - CLO ... - 58.0040 - F-12 ans - Réticulosarcome os

Deux métastases ont pu être observées sans traitement pendant neuf mois.

- l'une d'un diamètre initial de 0,75 cm. a un T.D. initial de 26 jours, jusqu'à un diamètre de 1,5 cm., après lequel elle croît, avec un T.D. de 65 jours. La courbe de croissance est établie sur 4 points et une durée de 9 mois, soit 5 T.D. moyen.
- l'autre d'un diamètre initial 1,5 cm. a un T.D. de 70 jours. La courbe est établie sur 4 points et une durée de 9 mois, soit 4 T.D.

En conclusion, deux métastases chez un même malade, ont un T.D. différent, d'autant plus court que le volume est plus petit ; de plus, la plus petite des deux ayant ralenti son rythme de croissance (fig. 6).

N° 24 - BRE ... - 65.3156 - H-63 ans - Fibromyxosarcome

Deux métastases sont observées.

- l'une durant 11 mois, d'un diamètre initial de 0,75 cm., croît avec un T.D. de 43 jours pendant 7 mois, puis d'un diamètre de 2,4 cm. à 3,4 cm., avec un T.D. de 110 jours, durant 4 mois.
- l'autre durant ces mêmes 4 derniers mois, d'un diamètre de 1,4 cm. croît avec un T.D. de 150 jours.

En conclusion, 2 métastases pulmonaires croissent à un taux différent.

Il existe un ralentissement de la croissance de l'une d'elles.

Trois points seulement permettent d'établir cette courbe, mais la variation du T.D. est suffisamment nette pour que l'on puisse retenir ce cas (fig. 7).

N° 25 - REI ... - 66.3682 - H-33 ans - Hémangio-endothélio-sarcome

4 métastases pulmonaires sont observées durant 70 jours, elles sont initialement de diamètres inégaux.

- à un diamètre initial de 3, 5 cm. correspond un T.D. de 55 jours.
- à un diamètre initial de 2 cm. correspond un T.D. de 56 jours.
- à un diamètre initial de 1, 5 cm. correspond un premier T. D. de 20 jours, suivi d'un T.D. de 55 jours au diamètre de 1, 8 cm.
- à un diamètre initial de 0, 85 cm. correspond un T.D. de 14 jours suivi d'un T. D. de 56 jours au diamètre de 1,4 cm.

Deux métastases croissent plus rapidement initialement que deux métastases plus volumineuses, puis croissent ensuite au même taux que ces 2 dernières. Il faut remarquer que ce ralentissement se fait à la même date pour chacune des métastases quelle que soit sa taille et ceci sans aucun traitement. Une réserve est à faire à propos de la faible durée d'observation (1, 5 à 2 T. D.) (fig. 8).

N° 26 - ECO ... - 62. 5116 - H-27 ans - Chorio -épithéliome

7 métastases sont observées pendant un court intervalle de temps, 21 jours avant le traitement, cependant malgré cette courte observation, deux groupes de métastases sont nettement individualisées bien que les courbes ne soient construites que sur deux points, mais il est possible de faire la moyenne de plusieurs métastases dans chacun des groupes.

Un premier groupe dont le diamètre est plus grand que 2 cm. a un T. D. moyen de 45 jours (4 métastases pulmonaires).

Le deuxième groupe de diamètre moyen inférieur à 1, 5 cm. a un T. D. moyen de 20 jours (2 malades) (fig. 9).

N° 27 - ALEX. . . 65. 5997 - H-38 ans - Sarcome polymorphe rhabdolytique.

Deux métastases pulmonaires ont été observées sans traitement pendant 4 mois :

- l'une d'un diamètre initial de 0, 7 cm. , a un T.D. de 19 j.
- l'autre, d'un diamètre initial de 2, 4 cm. , a un T.D. de 60 jours.

Les courbes sont établies sur trois points.

La métastase pulmonaire la plus petite a un T. D. plus court (fig. 10).

N° 28 - RIB ... - 65.3855 - H-25 ans - Sarcome fibroblastique du tibia.

6 métastases ont pu être observées pendant 211 à 277 jours sans traitement.

- La métastase IV (deux points seulement) a un T.D. de 50 jours, un troisième point n'a pu être apprécié avec suffisamment de rigueur (d'un diamètre de 1,6 à 3,4 cm.)
- La métastase III (3 points) a un T.D. moyen de 55 jours, de 1,5 à 2 cm., puis un T.D. accéléré de 35 jours.
- La métastase II (3 points) a un T.D. de 51 jours, de 1,1 à 2,2 cm.
- La métastase I (3 points) a un T.D. initial de 23 jours, d'un diamètre de 0,75 cm. à 1,45 cm., puis un T.D. de 50 jours de 1,45 à 2,2 cm.

Il existe un ralentissement de l'une des métastases (T.D. de 23 à 50 jours), une accélération d'une autre, mais moins marquée (T.D. 53 à 35 jours). Des métastases de taille différente croissent à des vitesse différentes et d'autant plus rapidement qu'elles sont plus petites. Les courbes ne sont établies que sur trois points (fig. 11).

N° 29 - COA ... - 63.4518 - H-27 ans - Sarcome fibroblastique

Deux métastases sont observées pendant 25 jours :

- l'une d'un diamètre initial de 1,8 cm. a un T.D. de 10 j.
- l'autre, d'un diamètre initial de 1,5 cm. a un T.D. de 20 j.

La métastase la plus volumineuse croît avec un T.D. plus court pendant la période d'observation, court par ailleurs.

Les courbes ne sont établies que sur 2 points, mais la différence entre les 2 T.D. est suffisamment nette (fig. 12).

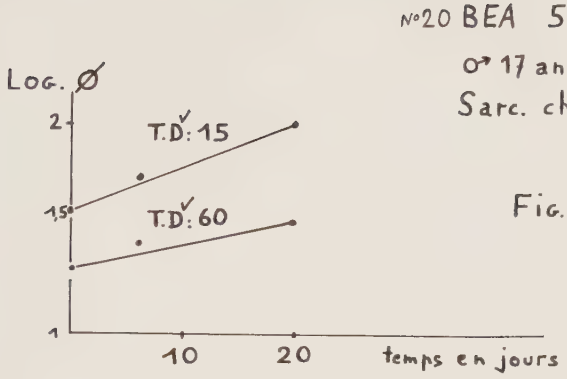

Nº20 BEA 58.6192
♂ 17 ans
Sarc. chondroblastique
Log. Ø
2
1,5
1
T.D. 15
T.D. 60
10
20
temps en jours

Fig. 3

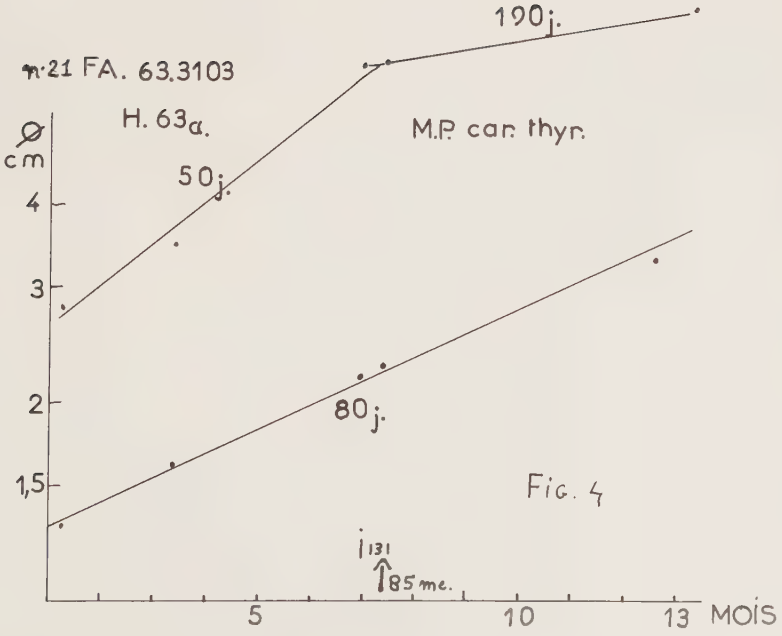

nº21 FA. 63.3103
H. 63a.
M.P. car. thyr.
190j.
50j.
80j.
Ø cm
4
3
2
1,5
i131
85 mc.
5
10
13 MOIS

Fig. 4

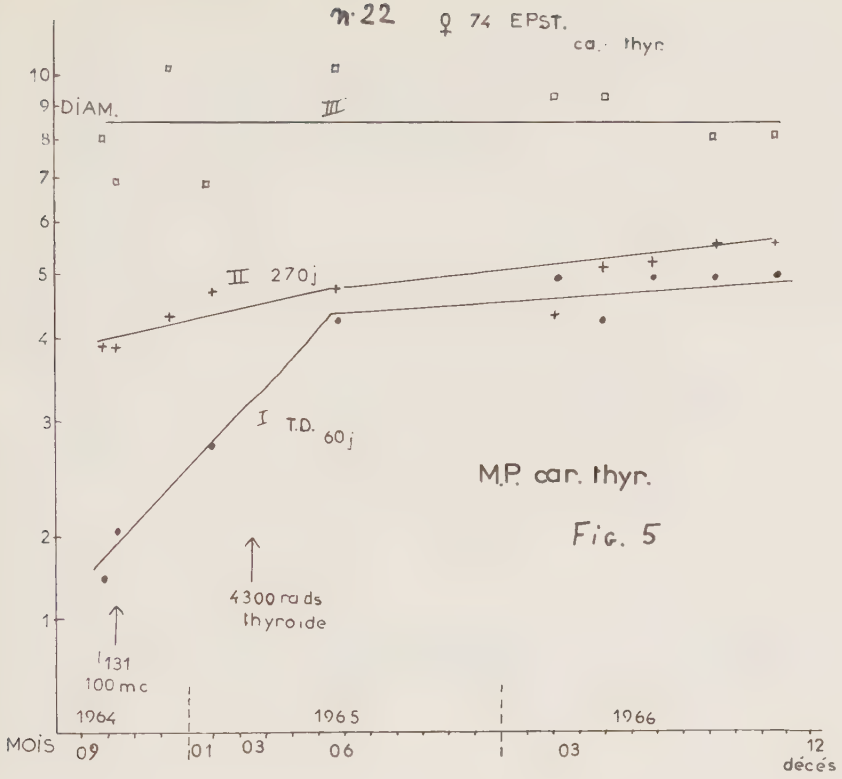

n·22 ♀ 74 EPST.
ca. thyr
DIAM.
III
II 270j
I T.D. 60j
M.P. car. thyr.
4300 rads thyroide
131 100 mc
1964
1965
1966
MOIS
09
01
03
06
03
12
décés

Fig. 5

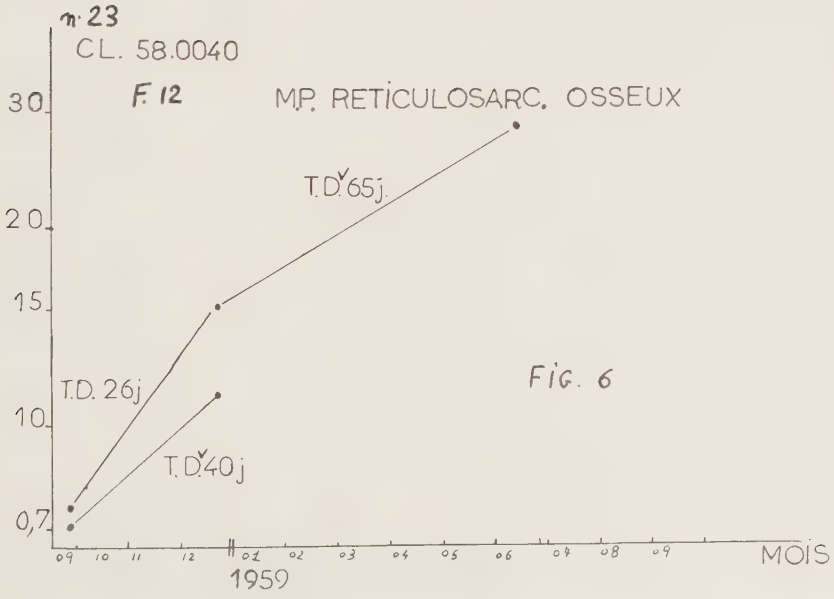
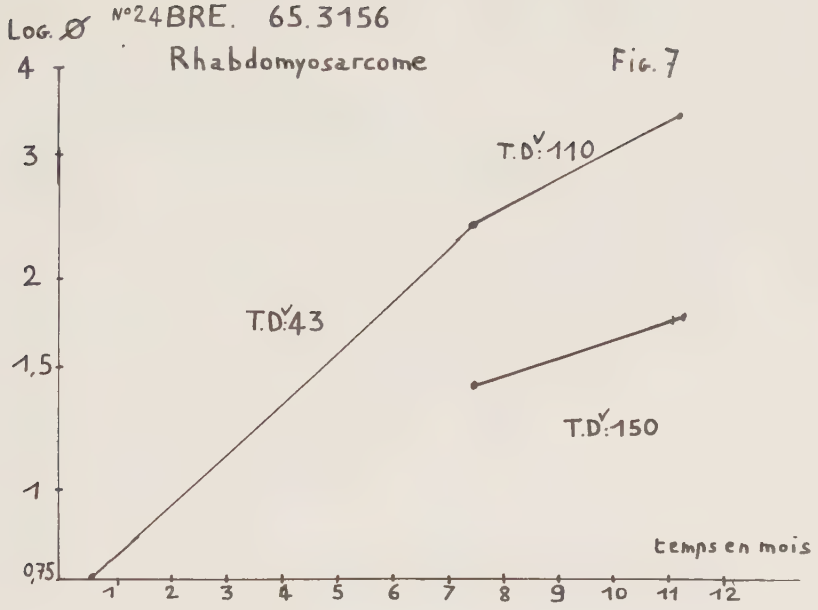

n·23
CL. 58.0040
F. 12
M.P. RETICULOSARC. OSSEUX
T.D. 65j
T.D. 26j
T.D. 40j
MOIS
1959

Fig. 6


Log. Ø
N°24 BRE. 65.3156
Rhabdomyosarcome
Fig. 7
4
3
2
1,5
1
0,75
T.D.V 110
T.D.V 43
T.D.V 150
temps en mois
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

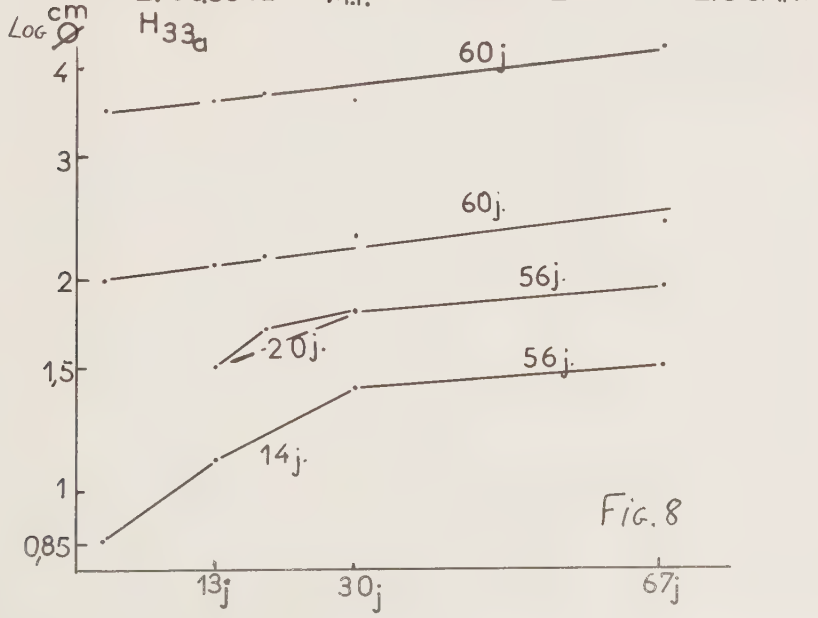

n° 25 RE. 66.3682 M.P. HEMANGIOENDOTHELIOSAR.
Log. Ø cm
H33a
4
3
2
1,5
1
0,85
60 j
60 j.
56 j.
20 j.
56 j.
14 j.
13 j
30 j
67 j

Fig. 8

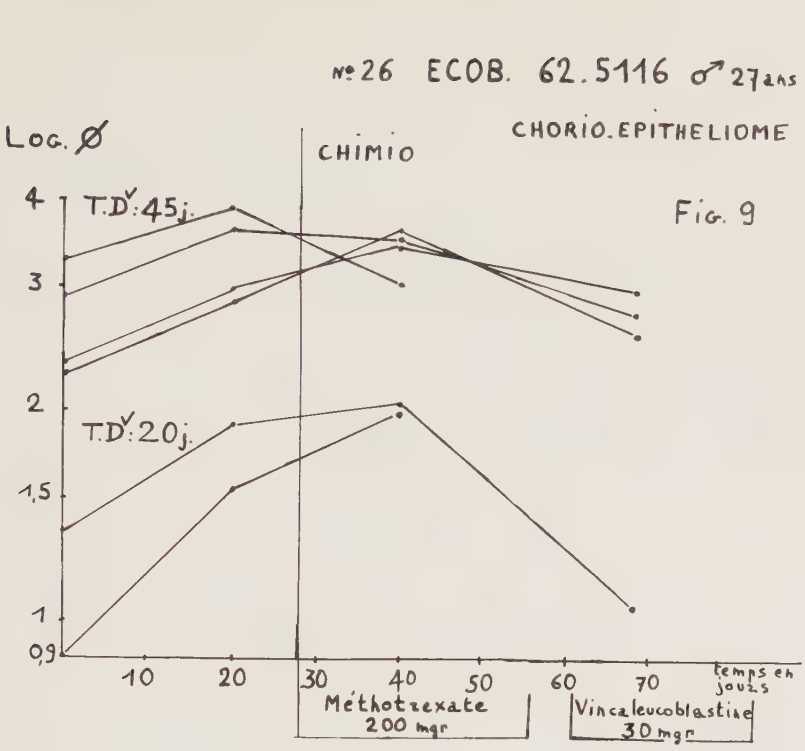

N°26 ECOB. 62.5116 ♂ 27 ans
CHORIO.EPITHELIOME
Log. Ø
CHIMIO
4
3
2
1,5
1
0,9
T.D.V: 45j.
T.D.V: 20j.
10
20
30
40
50
60
70
temps en jours
Méthotrexate 200 mgr
Vincaleucoblastine 30 mgr

Fig. 9

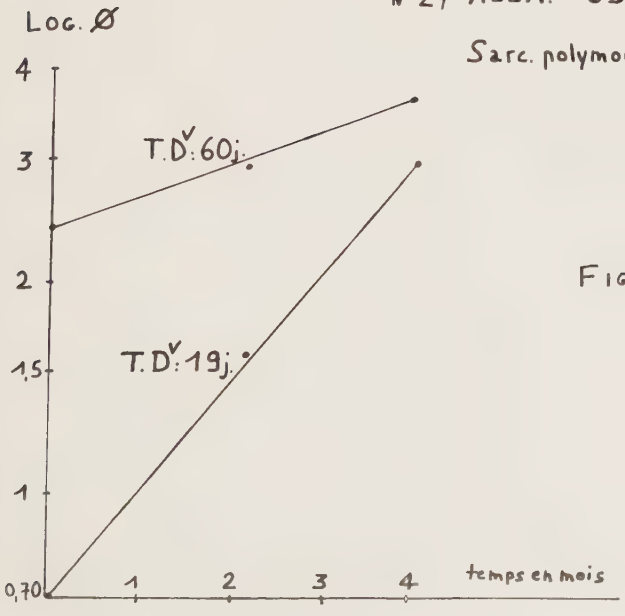

N°27 ALEX. 65_5997 ♂ 38 ans
Sarc. polymorphe Rhabdolytique
Log. Ø
4
3
2
1,5
1
0,70
T.D.V: 60j.
T.D.V: 19j.
1
2
3
4
temps en mois

Fig. 10

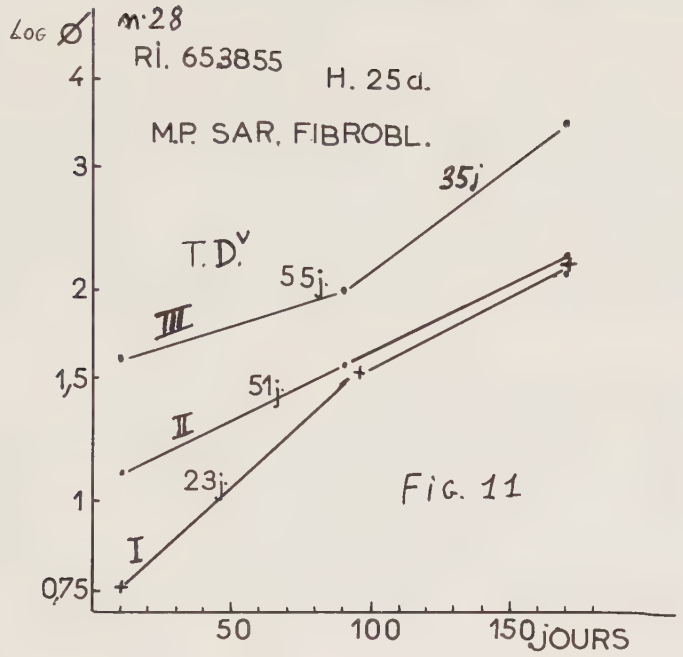

Log Ø
m·28
Ri. 653855
H. 25 d.
M.P. SAR. FIBROBL.
4
3
2
1,5
1
0,75
35j
55j
51j
23j
T. D.V
III
II
I
50
100
150 JOURS

Fig. 11

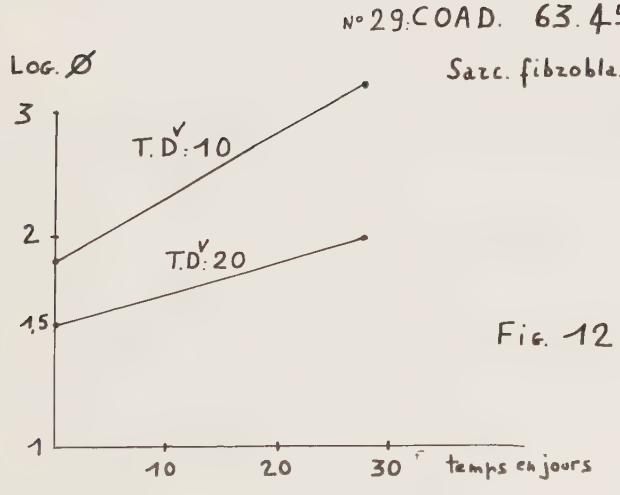

N° 29. COAD. 63. 4518
Sarc. fibroblastique
Log. Ø
3
2
1,5
1
T. D.V : 10
T. D.V : 20
10
20
30
temps en jours

Fig. 12

N° 30 - ROU ... 56.3157 - H-11 ans - Sarcome ostéogénique du tibia

4 métastases pulmonaires sont observées pendant 6 à 13 mois.

Dans ce cas, un changement du T.D. paraît vraisemblable. Il s'agit de métastases d'un diamètre initial supérieur à 1, 5 cm. et qui ne sont pas visibles sur un cliché antérieur, alors que l'extrapolation de la courbe à la date de ce cliché négatif leur attribue un diamètre supérieur à 1 cm. Il est admis que les M. P. deviennent visibles, surtout lors d'un examen rétrospectif, à partir d'un diamètre de 0, 5 à 0, 8 cm. En leur attribuant un diamètre supérieur : 1 cm. à cette époque, il apparaît en complétant la courbe, qu'un changement de T.D. a dû se produire.

La métastase pulmonaire II croît selon un mode exponentiel T.D. 58 jours (6 points, 13 mois). Le diamètre initial est de 1,45 cm. mais 30 jours auparavant, le cliché ne montre aucune métastase visible là où cette métastase est apparue : elle devrait cependant être visible, si l'extrapolation vers le passé était une hypothèse valable, puisque celle-ci lui attribue un diamètre de 1, 3 cm. Son T.D. pour une taille inférieure à 1, 5 cm. était donc plus petit et si 30 jours auparavant une taille de 1 cm. peut lui être attribuée, ce qui est une hypothèse défavorable pour notre argument, le T. D. devait au moins être de 20 jours.

De même, la métastase pulmonaire III croît selon un mode exponentiel avec un T.D. de 98 jours constant pendant 12 mois (6 points). Le diamètre initial est de 1, 6 cm., 30 jours auparavant cette métastase pulmonaire est invisible sur le cliché, elle aurait pourtant dû avoir par extrapolation un diamètre de 1, 45 cm. ; en lui attribuant un diamètre de 1 cm., le T. D. de la période préclinique immédiate serait au moins de 15 jours.

Par ailleurs, chez le même malade :

- La métastase pulmonaire I, ne croît pas à un taux constant pendant la période clinique, d'un diamètre de 0, 8 cm. à 1, 3 cm. ; le T.D. est de 20 jours puis devient égal à 160 jours au-dessus de cette taille (4 points) - 200 jours.
- La métastase pulmonaire II, d'un diamètre initial de 2, 6 cm. a un T.D. de 133 jours constant (2 points)

A taille différente, les T.D. sont différents, d'autant plus courts que la taille est petite et la méthode d'extrapolation semble en défaut. (fig. 13).

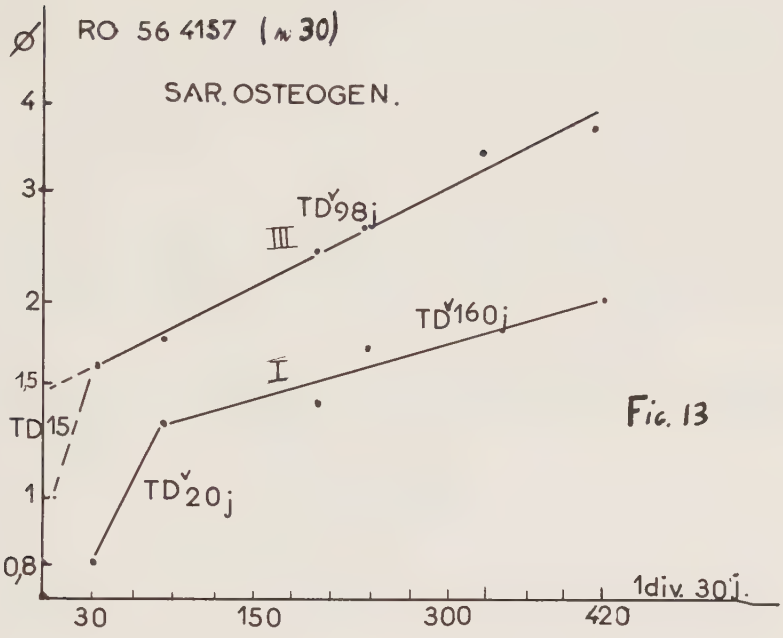

RO 56 4157 (n 30)
SAR. OSTEOGEN.
Ø
4
3
2
1,5
1
0,8
TD 15j
III
TD 98j
I
TD 160j
TD 20j
1div. 30j.
30
150
300
420

Fig. 13

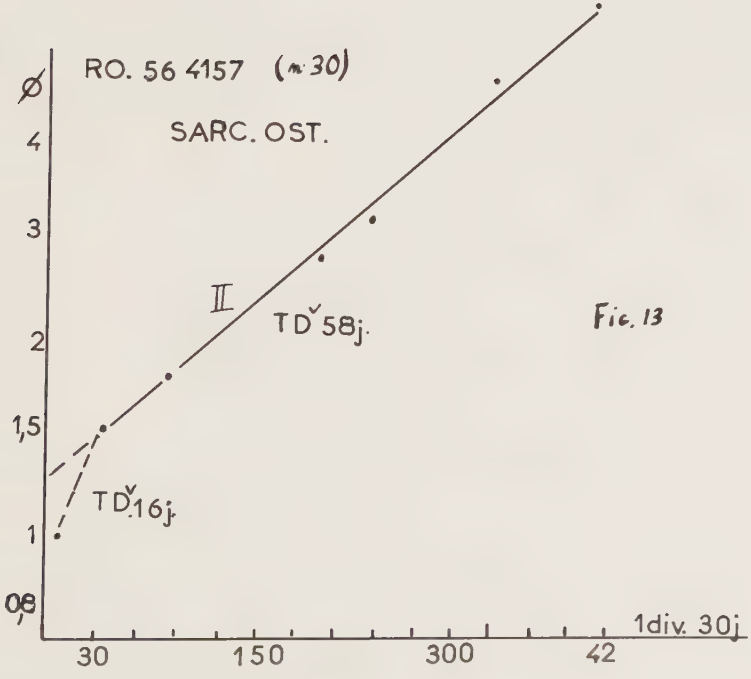

RO. 56 4157 (n 30)
SARC. OST.
Ø
4
3
2
1,5
1
0,8
II
TD 58j.
TD 16j.
1div. 30j
30
150
300
42

Fig. 13

Ces différents résultats, quant à l'allure de la courbe de croissance, seront repris avec les résultats obtenus à partir de nos autres tumeurs, dans la discussion.

Nous avons tenté par ailleurs d'établir diverses corrélations entre la croissance de ces nodules pulmonaires métastatiques d'une part et d'autre part :

- le type histologique
- la croissance de la tumeur primitive

Il n'a pas été fait de corrélation entre T.D. et index mitotique, entre T.D. et les autres méthodes d'étude de la croissance tumorale.

T. D. et ORIGINE HISTOLOGIQUE

L'existence d'une corrélation entre le groupe histologique et le T.D. ne peut être affirmée. Le petit nombre de cas de chaque groupe n'autorisant guère à tirer quelque conclusion que ce soit des résultats qui sont d'ailleurs très dispersés. Les groupes de métastases d'origine osseuse, testiculaire, ou secondaire à des hématosarcomes, sont cependant celles qui dans l'ensemble croissent le plus vite.

- 12 ostéosarcomes divers	14 à 66 j.
- 3 sarcomes des P. M.	9 à 130 j.
- 5 dysembryomes testiculaires	10 à 45 j.
- 3 hématosarcomes	10 à 30 j.
- 4 cancers thyroïdiens	20 à 690 j.
- 1 adénocarcinome utérin	45 j.
- 1 carcinome épidermoïde vés.	19 j.
- 1 séminome de l'ovaire	23 j.

Par ailleurs, la dispersion de l'âge de nos malades est également importante. (9 à 74 a.)

CROISSANCE DE LA TUMEUR PRIMITIVE COMPAREE A CELLE DE LA METASTASE PULMONAIRE -

Dans deux cas d'hématosarcomes, nous avons pu suivre à la fois la croissance de la tumeur ganglionnaire et du nodule pulmonaire.

- ROV ... - H-37 ans - Maladie de Hodgkin - nodule pulmonaire : T. D. 20 jours - Ganglion : T. D. 16 jours.

- BAS ... - F-18 ans - Maladie de Hodgkin - T. D. 48 jours pour le ganglion et 18 jours pour le nodule.

Dans un séminome de l'ovaire (ELB ... - F-18) un ganglion métastatique croissait, avec un T.D. de 25 jours, un nodule pulmonaire avec un T.D. de 23 jours.

Cependant, ces T.D. sont déduits d'une courbe à deux points seulement.

II. - CROISSANCE DE NODULES SOUS-CUTANES

Les nodules sous-cutanés de deux malades ont pu être étudiés :

OBS. SCHW ... -

Métastases sous-cutanées d'un histiocytosarcome du creux poplité, chez un enfant de 7 ans.

Les graphiques représentent la variation du Log. du volume en fonction du temps. La croissance de trois groupes de nodules est présentée (fig. 14).

La courbe supérieure représente la variation de volume d'un nodule qui croît de 2 à 6 ml. avec un T.D. de 14 jours (la période d'observation, 21 jours, est courte par rapport au T.D.) ; la croissance admet un modèle exponentiel.

La courbe intermédiaire représente la croissance moyenne de 4 nodules, plus petits que les précédents ; chaque point est donc obtenu par moyenne arithmétique de 24 mesures. Le T.D. de ces nodules, plus court, est de 4, 2 jours (croissance de 200 mm^3 à 2 ml.). La croissance est compatible avec un modèle exponentiel.

La courbe inférieure représente la moyenne des trois plus petits nodules, le T.D. est de 4, 6 jours ; la croissance ne semble pas obéir à un modèle exponentiel puisque la courbe présente un infléchissement.

OBS. LEU ... -

Métastase sous-cutanée d'un synovaliome. Mesurée pendant 15 jours, la courbe de croissance s'écarte tout à fait d'une exponentielle (fig. 15).

Ainsi, de ces deux observations, il ressort qu'un modèle de croissance exponentiel ne peut être accepté sans réserve.

Dans un cas, des nodules de taille différente ont un T.D. différent et l'un des nodules a une courbe de croissance qui n'est pas exponentielle.

Dans l'autre, la courbe de croissance n'est pas exponentielle, à moins que l'on décide de ne pas tenir compte du premier point, sur lequel l'erreur relative est certes plus grande, mais qui a été obtenue par une méthode rigoureuse.

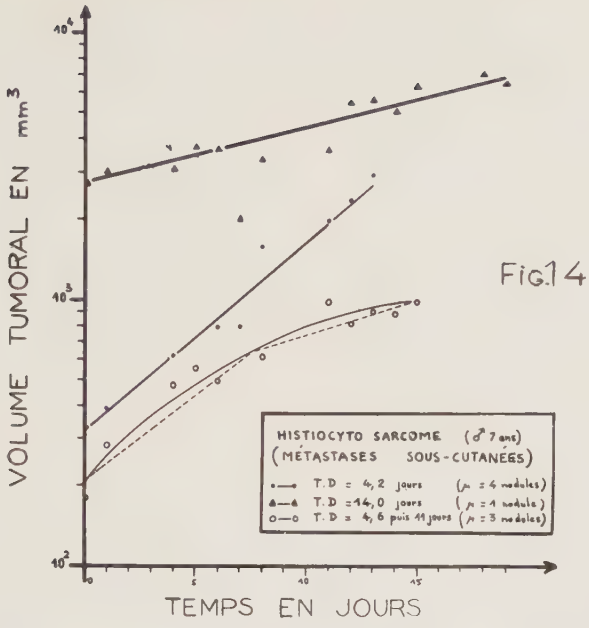

VOLUME TUMORAL EN mm3
TEMPS EN JOURS
HISTIOCYTO SARCOME (♂ 7 ans)
(MÉTASTASES SOUS-CUTANÉES)
T.D = 4,2 jours (n = 4 nodules)
T.D = 14,0 jours (n = 1 nodule)
T.D = 4,6 puis 11 jours (n = 3 nodules)

Fig. 14

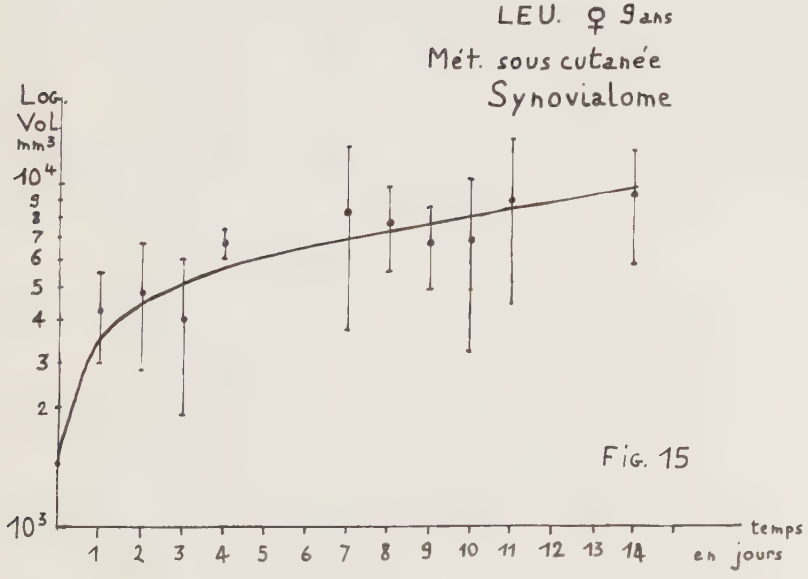

LEU. ♀ 9 ans
Mét. sous cutanée
Synovialome
Log. Vol. mm3
temps en jours

Fig. 15

III. - MESURE DE LA PROLIFERATION TUMORALE DANS LES GANGLIONS OPACIFIES PAR LYMPHOGRAPHIE

Après lymphographie, la longue période (plusieurs mois) de rétention dans les ganglions du produit de contraste, permet par des clichés sans préparation de l'abdomen, pratiqués dans les suites de lymphographie, de suivre le devenir des ganglions. A cet aspect qualitatif particulièrement intéressant, il est possible d'ajouter un facteur quantitatif dans quelques cas par la mesure du grossissement de ganglions qui étaient lors du cliché initial, considérés comme normaux.

La forme des ganglions empêche souvent cette mesure, d'autant plus qu'il faut retrancher du volume du ganglion élargi, le volume initial du ganglion normal. Dans certains cas, cependant, seule une partie du ganglion grossit et il est possible de mesurer ainsi la fraction qui prolifère d'autant qu'elle reste parfois cerclée par une mince bande de tissu normal contenant du produit de contraste (fig. 16).

Ailleurs la mesure est globale, la prolifération écartant en tous sens les grains du produit de contraste fixés sur le ganglion normal. La mesure est d'autant plus précise que le volume du ganglion devient plus important, prenant une forme ellipsoïde ou sphérique (fig. 16).

En définitive :

Divers aspects peuvent être mesurés :

- aspect en coquetier, où seule une partie du pourtour demeure cerclé.

- aspect cerclé en totalité : ballonnement.

- aspect de croissance homogène, la tonalité du ganglion restant homogène mais moins dense.

- aspect pointillé du ganglion réalisé par l'écartement, par la prolifération des grains du produit de contraste. Le contour reste parfois assez précis pour permettre la mesure.

- Mais souvent les aspects sont moins nets, en particulier les parties du ganglion opacifié s'écartent l'une de l'autre sans que l'on puisse définir un contour, enfin la sphéricité est souvent douteuse.

La croissance est là, compatible avec un modèle exponentiel, mais chez un même malade, diverses tumeurs ont parfois des vitesses assez différentes (3 croissances exponentielles, fig. 17)

Les temps de doublement, selon la nature des adénopathies, sont indiqués dans les tableaux suivants : IV - V - VI.

TABLEAU IV

TAUX DE CROISSANCE DE LA TUMEUR DANS LES GANGLIONS

HEMATOSARCOME

Histologie	Temps de doublement (en jours)	Nombre de malades
Lymphosarcome	8, (11, 13), 21, 24, 63	5
Réticulo-sarcome	(7, 13, 15), 16, 21, 32, (33, 35), 38, 42	7
Maladie de Hodgkin	11, (26, 31), 35, 41, 44, 54, 55, 73, 120, (127, 155)	11
	TOTAL	23

Lorsque plus d'un ganglion a été mesuré chez un même patient, les résultats sont entre parenthèses (tableaux IV et V).

17.3.66 22.8.66

Ganglions lymphatiques abdominaux. Hodgkin.

Réticulosarcome se développant dans un ganglion médiastinal en repoussant à la périphérie le produit de contraste, donc le tissu ganglionnaire sain. Initialement, le ganglion était normal.

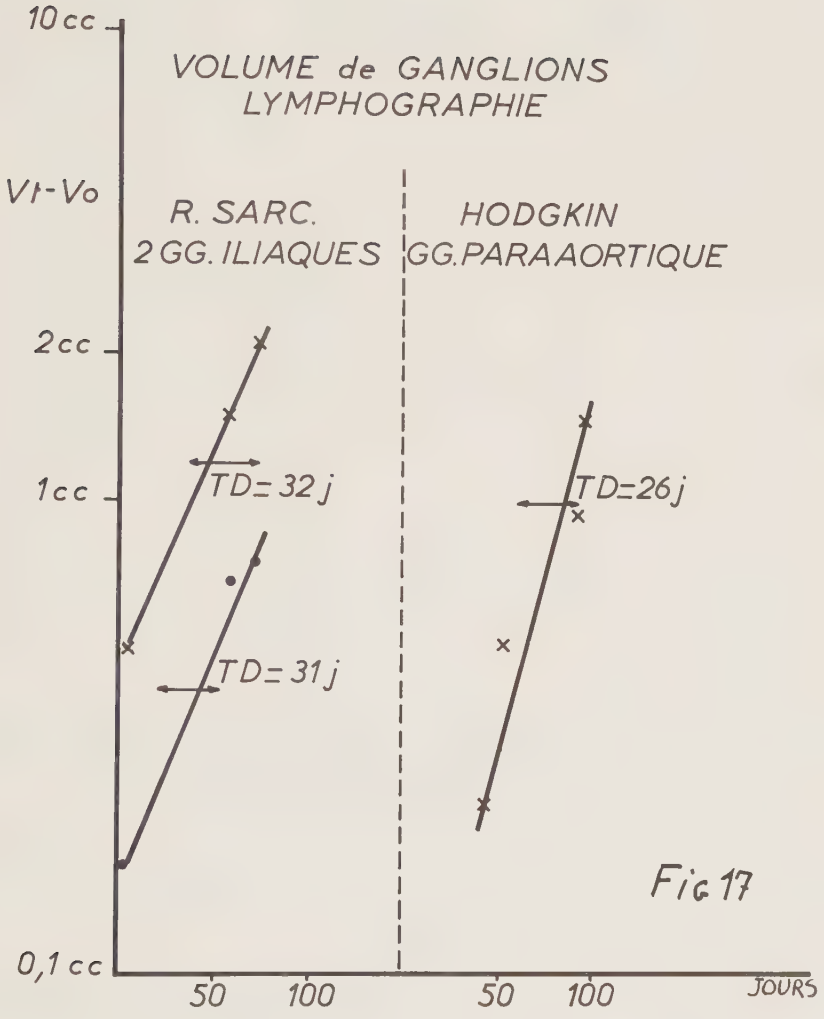

10 cc
VOLUME de GANGLIONS
LYMPHOGRAPHIE
Vt-Vo
R. SARC.
2 GG. ILIAQUES
HODGKIN
GG. PARAAORTIQUE
2 cc
1 cc
TD = 32 j
TD = 31 j
TD = 26 j
0,1 cc
50
100
50
100
JOURS

Fig 17

TABLEAU V

TAUX DE CROISSANCE DE LA TUMEUR DANS LES GANGLIONS

TUMEURS SECONDAIRES

Histologie	Temps de doublement (en jours)	Nombre de malades
Cancer testiculaire	9, 27, 430	3
Cancer de l'ovaire	25, 70	2
Cancer du rein	(15, 26)	1
Cancer d'un rein pelvien	23	1
Cancer de la vessie	94	1
Cancer bronchiq.	21	1
Cancer du col	52	1
	TOTAL	10

(Données obtenues avec Mac Donald Laugier Schlienger)

TABLEAU VI

COMPARAISON DES TAUX DE CROISSANCE DES NODULES PULMONAIRES ET DES GANGLIONS LYMPHATIQUES CHEZ LE MEME MALADE

Diagnostic	Temps de doublement en jours	
	tumeur dans le ganglion	tumeur dans le poumon
1 - Dysgerminome de l'ovaire	25	23
2 - Tératome testiculaire	9	7 (approx.)
3 - Tératome testiculaire	27	27, 35
4 - Tératome testiculaire	430	470
5 - Carcinome papillaire du rein	23	67, 82, 83
6 - Maladie de Hodgkin	16	20
7 - Maladie de Hodgkin	48	16

(Données obtenues avec Mac Donald, Laugier. Schlienger)

MODE DE CROISSANCE DES TUMEURS HUMAINES, D'APRES NOS RESULTATS

Si nous exceptons les croissances de ganglions lymphatiques (où la méthode paraît moins précise) et le malade qui a présenté une métastase quiescente pendant 4 ans, nous constatons que sur 29 malades porteurs de métastases pulmonaires et 2 malades porteurs de métastases sous-cutanées, 13 observations (28 métastases) montrent des croissances qui s'écartent nettement d'un modèle exponentiel.

Quoique la prudence s'impose avant de tirer quelque conclusion de nos résultats qui ne concernent qu'un nombre limité de cas, il semble légitime de mettre en doute la validité d'un modèle exponentiel de la croissance des tumeurs humaines, pendant toute la durée de celle-ci.

Parmi les nodules pulmonaires -

6 malades (10 métastases) montrent au cours de la période d'observation clinique un changement de leur T. D. 9 métastases ont leur croissance ralentie, 1 métastase présente un raccourcissement de son T.D. 5 de ces métastases avaient été suivies à partir d'un diamètre initial inférieur à 1 cm. et le diamètre initial moyen des 10 métastases est de 1,05 cm.

La durée d'observation clinique moyenne a été de 4,65 T.D. et de 378 jours.

Enfin chez 11 malades (dont les 6 précédents) (23 métastases) des métastases multiples (2 à 3 chez le même malade) croissent à des rythmes différents. La durée d'observation clinique moyenne est de 4 T.D. et de 310 jours.

Par contre chez les 15 malades dont la métastase croît selon un mode exponentiel, la durée d'observation moyenne est de 3 T.D. et 2,6 mois ; chez les 3 malades dont les métastases multiples crois-

sent approximativement à la même vitesse (à 30 % près), la durée d'observation moyenne est de 4 T.D. et 4 mois.

Des 2 malades porteurs de métastases sous-cutanées.
l'un montre une variation évidente du T.D., à moins que l'on décide de ne pas tenir compte du premier point sur lequel certes l'erreur relative est plus grande, mais qui est le résultat de mesures faites avec rigueur.

L'autre malade, montre des vitesses différentes pour chacune des trois tailles différentes de nodules, les plus grands croissant le moins vite. Enfin, l'une des courbes présente une cassure témoin d'un changement du T.D.

DISCUSSION

La conclusion qu'il est inévitable de tirer de nos résultats, sans cependant qu'elle soit à l'abri de toute critique est opposée à tout ce qui a été conclu des études antérieures de la croissance des tumeurs humaines.

En général, dans ces travaux, la croissance est affirmée exponentielle pendant la durée d'observation clinique, et ce quelles que soient la taille de la tumeur et la durée de l'observation, enfin la vitesse est la même pour plusieurs métastases chez un même malade.

Enfin, tous les auteurs admettent sans discussion l'hypothèse que pendant la période pré-clinique, la croissance a suivi le même modèle, sans qu'aucun changement de T.D. se soit jamais produit depuis la cellule initiale. Cette extrapolation vers le passé leur permet donc de trouver la date de développement de la tumeur.

Nous ferons un rapide historique de ces travaux, puis nous citerons les données tirées de l'étude de la croissance des tumeurs expérimentales et de l'étude de la cinétique des proliférations cellulaires, tant des tumeurs expérimentales que des quelques tumeurs humaines où cette étude a pu être faite. Arguments qui permettent de mettre en doute la validité du modèle exponentiel, durant toute la croissance.

CROISSANCE DES TUMEURS HUMAINES

Chez l'homme, la croissance des tumeurs humaines est difficile à étudier, les cas où cette étude est possible sont rares et elle ne peut être effectuée que pendant un temps relativement court de l'évolution de la tumeur, au stade où elle devient perceptible cliniquement. L'étude des tumeurs primitives étant particulièrement malaisée, la plupart des études ont porté sur les tumeurs secondaires, stade déjà particulier de l'évolution de la maladie cancéreuse (1, 2).

Chez l'homme en moyenne, une tumeur n'est perçue qu'à un poids de 1 ou quelques grammes, un diamètre de 1 cm., un nombre de cellules d'environ un milliard et sera observée au plus jusqu'à quelques centaines de grammes, un diamètre de quelques centimètres et quelques centaines de milliards de cellules ; l'observation clinique n'excédera pas la durée de quelques T.D., une dizaine au grand maximum, ce qui est peu par rapport aux tumeurs animales dont on peut suivre la croissance entre 1 et 10^{10} cellules, soit 30 T.D. moyen, aussi la comparaison reste difficile entre les résultats obtenus chez l'animal et chez l'homme.

De plus, le matériel d'étude disponible chez l'homme sera le fruit d'une très grande sélection. En effet la tumeur doit être située dans des organes où sa mesure est possible :

- soit directement : tissu cellulaire sous-cutané
- soit indirectement par l'image radiologique qu'elle donne,

et les tumeurs secondaires du poumon représentent le matériel d'étude le mieux adapté, mais des travaux ont également étudié les tumeurs primitives du poumon, du côlon, du rectum, des os, du sein, ou encore les ganglions opacifiés par lymphographie.

Les tumeurs étudiées doivent répondre à des critères de géométrie suffisants pour laisser une certaine rigueur aux mesures. Enfin, elles auront pu être laissées sans traitement un temps assez long par rapport au T.D., ce qui est de plus en plus rare. Il résulte de l'ensemble de ces restrictions une très grande sélection du matériel utilisable et l'étude de la croissance tumorale ne sera en fait que celle de la croissance de quelques tumeurs particulières (3).

Il semble que le premier travail soit celui de COLLINS, 1956 (4). Il rassembla la croissance de métastases pulmonaires d'origine diverse chez 24 malades, un mode de croissance exponentiel est affirmé mais seule une courbe de croissance de type exponentiel est montrée, celle de la M. P. d'1 synovialome sur 7 points d'une période d'observation de 3 ans ; le T.D. a été à peu près constant, variant de 108 à 152 jours, soit une moyenne de 128 jours. Le modèle exponentiel n'est donc qu'une approximation.

Les taux de croissance des 24 M. P. exprimés en T.D. étaient de 11 à 164 jours avec une médiane de 42 jours ; 3 groupes sont individualisés selon la rapidité du T.D. : rapide, plus petit que 25 jours lente, plus grand que 75 jours et intermédiaire.

Diverses métastases chez un même malade croissent à la même vitesse. Mais aucun autre renseignement sur l'allure des courbes, le nombre d'observations et la durée de celles-ci n'est donné.

En 1962, le même auteur (5) rapporte les T.D. de 25 M.P. d'origine colique et rectale, la plupart ont un T.D. tombant dans le

groupe lent. Aucune évidence d'une croissance exponentielle n'est présentée.

Une comparaison entre les T.D. des tumeurs malignes et bénignes permettrait d'après cet auteur, un diagnostic différentiel entre malignité et bénignité. Cette méthode est également préconisée par GARLAND (6) avec un bon résultat à 3 % près et par GERSTENBERG (7) et par SPRATT (8).

SCHWARTZ, en 1961 (9) apporte les données suivantes, à partir de l'étude des métastases pulmonaires de 8 malades :

- 4 ont un T.D. plus petit que 34 jours
- 1 a un T.D. intermédiaire
- 1 a un T.D. plus grand que 75 jours mais n'a pas été observé plus de 75 jours.

Les courbes de croissance sont compatibles avec un modèle exponentiel, mais ne joignent qu'approximativement les points mesurés. Ce modèle paraît valable non seulement par les plus petites tumeurs mais aussi celles d'un poids supérieur à 500 g. Chez chacun des trois malades porteurs de multiples métastases pulmonaires, les T.D. étaient sensiblement les mêmes.

SPRATT et Coll. (10) en 1963, apprécient l'aptitude d'un groupe de radiologistes à détecter des opacités métastatiques pulmonaires, sur un cliché standard ; un diamètre minimum de 10 mm. est décelable dans tous les cas, un diamètre de 6 mm. si l'opacité est située dans un site favorable et seulement un diamètre de 2 à 3 mm. si l'attention était déjà attirée sur telle partie du cliché.

SPRATT (8 - 11) rapporte la croissance de métastases pulmonaires chez 118 patients qui ont dans un grand nombre de cas pu être suivis jusqu'à l'autopsie. Ils confirment ainsi la validité des mesures radiographiques par comparaison avec le poids anatomique. Ils concluent à une croissance exponentielle dont l'évidence est cependant loin d'être frappante d'après l'allure des courbes présentées : courbes bâties sur 2 points, courbes présentant des cassures témoignant d'une variation du T.D.

Les T.D. moyens (puisque la croissance n'est pas en réalité toujours exponentielle) sont de 42 à 109 jours, avec une médiane de 53 jours.

SPRATT (12) rapporte le T.D. de 6 M.P. secondaires à des tumeurs osseuses : 19 à 72 jours avec une médiane de 32 jours.

Enfin BREUR (13-14) en 1965, fournit le travail le plus approfondi avec une série de 86 cas chez lesquels des M. P. de diverses origines présentaient des T.D. de 10 à 745 jours. Dans 70 cas, où plus de deux observations ont pu être faites, les mesures étaient

compatibles avec un modèle exponentiel et des métastases multiples chez un même hôte avaient des T.D. semblables.

DOUCHEZ, COMBES (15), en 1966 rapporte les T.D. de métastases pulmonaires d'origine digestive.

De l'ensemble des données apportées par les travaux antérieurs à l'étude de la croissance des métastases pulmonaires, il ressort qu'un certain nombre de tumeurs ont crû pendant la période d'observation selon un modèle exponentiel. Mais jamais, même dans le travail de BREUR, la durée d'observation n'est indiquée en dehors des quelques cas particulièrement démonstratifs qui sont mis en avant dans chaque travail. Cette lacune n'est peut-être pas sans importance.

Par ailleurs, il apparaît d'après ces travaux, qu'un nombre au moins égal de tumeurs ne suit pas le modèle exponentiel proposé, sauf dans le travail de BREUR où seuls 16 cas échappent à ce modèle.

Quelques cas de croissance non exponentielle rapportés par BREUR comme des exceptions méritent cependant la pleine lumière. Dans 9 de ses 86 observations un écart du modèle exponentiel a été trouvé.

Ainsi dans trois cas, les autres concernant des régressions spontanées, les courbes de croissance se sont ralenties, et stabilisées en même temps qu'une cavité au sein de la masse radiologique apparaîssait. Cette nécrose centrale ralentissait quelques métastases chez deux malades, et toutes étaient chez un malade stabilisées au diamètre de 2 cm.

Chez deux autres malades, des enfants de 9 - 10 ans, porteurs de métastases P. d'ostéosarcomes, des ralentissements de la croissance ont été observés ; elles ont été mises en parallèle par l'auteur avec le ralentissement générale de la croissance normale à cet âge (Nowikowski).

Chez deux autres malades, il est apparu impossible que la croissance en période préclinique ait eu le même taux que pendant la période d'observation. L'extrapolation vers le passé faisant apparaître le début de prolifération avant la naissance (cancer du sein) ou dans les premières années de la vie (adénocarcinome utérin). Un changement d'état hormonal (ménopause) est invoqué pour expliquer le changement de T.D. qui a dû nécessairement se produire. Chez l'une de ces malades, les métastases qui avaient un T.D. de 745 jours (Observation de 11 ans, croissance d'un diamètre de 2, 5 à 8 ans) ont après une chimiothérapie qui les a réduites de volume, repoussé avec un T.D. bien plus court.

Enfin, il est intéressant de noter à propos des 2 observations précédentes que la méthode d'extrapolation vers le passé se trouve invalidée.

La croissance d'autres tumeurs a été mesurée :

- tumeurs du sein étudiées par mammographie :(16)
- tumeurs ganglionnaires par lymphographie (hématosarcomes) et métastases de cancers pelviens :(17, 18, 19, 20.)
- tumeur recto-colique, par la technique du double contraste :(21, 22.)
- tumeurs osseuses :(12, 23.)

Ces mesures sont dans ces tumeurs, entachées d'une erreur bien plus grande et apportent peu de données homogènes malgré l'ingéniosité déployée (21).

Le T.D. des métastases pulmonaires des tumeurs coliques est trouvé plus court que celui de la tumeur primitive, cette dernière subissant une perte cellulaire importante par desquamation intestinale (21).

Les T.D. obtenus par ces diverses études sont colligés dans les tableaux VII et VIII.

TABLEAU VII

DONNEES DE LA LITTERATURE

Métastases pulmonaires	NB	TDC (jours)	TDC médian	Origine
COLLINS 1956	24	11 164	42	Divers
COLLINS 1962	25	34 210	96	Côlon, rectum
WELIN 1963	18	- -	109	Côlon, rectum
SPRATT 1964	118	42 109	53	Divers
SPRATT 1965	6	19 72	32	Ostéosarcomes
BREUR 1965	86			Divers
DOUCHEZ 1966	90			Divers
Tumeurs primitives des poumons	**NB**	**TDC (jours)**	**TDC médian**	
SCHWARTZ 1961	12	17 200	62	4 clichés
GARLAND 1963	41	27 500	80	2 clichés
Autres tumeurs radiologiques	**NB**	**TDC**		
SPRATT	8	46 ?		Ostéosarcome
WELIN 1963	375	138 à 1155		Côlon et rectum
INGLEBY 1960	16	81 à 900		Sein

TABLEAU VIII

T. D. RAPPORTES PAR DOUCHEZ - 1966.

Voies aérodigestives supérieures -

. épithéliomas spinocellulaires : 30 à 220 j.

oesophage	30 à 90 j.
oropharynx	45 à 85 j.
hypopharynx	35 à 100 j.
larynx	40 - 40 j.
langue	220 j.
plancher	55 j.

. cylindrome langue 320 j.

Côlon - rectum -

. adénocarcinome	70 à 210 j.
. adénocarcinome colloïde	70 j.
. adénocarcinome mucoïde	40 à 90 j.
. adénocarcinome sur polypose	60 j.

Thyroïde -

. épithélioma folliculaire	35 à 350 j.
. épithélioma anaplasique	20 à 35 j.
. épithélioma papilloné	90 j.

Sein -

. adénocarcinome	55 à 140 j.

Utérus -

. col - malpighien	40 à 105 j.
. corps adénocarcinome	95 - 100 j.

Sarcomes médullaires -

. Ewing	7 - 15 j.
. Réticulo-sarcome	45 - 80 j.

Sarcomes des parties molles -	35 à 700 j.

Sarcomes osseux -

. Ostéosarcome	15 à 65 j.
. Chondro-sarcome	30 à 210 j.

Naevo-carcinome	50 - 80 j.
Naevo-carcinome de la jambe achronique	160 j.

Testicule -

.	40 j.
. Carcinome embryonnaire	75 j.

LA CROISSANCE DES TUMEURS EXPERIMENTALES N'EST PAS EXPONENTIELLE

La croissance exponentielle a de nombreux exemples en microbiologie. Elle s'appliquerait à toute population cellulaire se multipliant par division binaire et proliférant sans frein.

En pratique cependant, seule une minorité de tumeurs expérimentales ont une croissance exponentielle dont le graphe en coordonnées semi-logarithmiques est donc une droite (1, 2) et encore ce fait est-il contesté (3).

La croissance de la plupart des tumeurs au contraire, se traduit par une courbe dont la concavité regarde l'axe des abcisses et ce, d'autant plus que la durée d'observation est longue

Dès 1932, MAYNEORD observe cet écart du modèle exponentiel dans la croissance du sarcome de JENSEN, chez le rat (4). Il trouve que la croissance de cette tumeur où la nécrose centrale est fréquente, et où la prolifération cellulaire est localisée aux couches périphériques, suit une fonction linéaire.

Depuis, de nombreux observateurs ont remarqué que de nombreuses tumeurs, malgré l'absence de nécrose centrale, ont une courbe de croissance semblable (3, 5).

Même l'accroissement du nombre des cellules des tumeurs ascitiques s'écarte d'une loi exponentielle :

- soit à la période terminale
- soit tout au long de la croissance
- soit après un certain temps, l'accroissement suivant alors une loi à type de fonction de puissance (6).

Depuis, la plupart des travaux ont établi que la vitesse de croissance d'une tumeur expérimentale solide ou liquide, d'abord rapide, diminue progressivement quand le nombre total de cellules malignes augmente (3, 5, 7). En coordonnée semi-logarithmique la

croissance certes peut être assimilée à une exponentielle sur un petit nombre de nodules, mais fait essentiel, dans un autre intervalle de temps, l'exponentielle à laquelle la courbe aura été assimilée aura un taux de croissance différent. Il a été proposé comme modèle général, de croissance des tumeurs expérimentales, une fonction de GOMPERTZ

CINETIQUE CELLULAIRE

L'étude de la cinétique de la prolifération cellulaire des tumeurs expérimentales par différentes méthodes (détermination de l'index de marquage, de l'index des mitoses marquées, du taux d'ADN dans la cellule, autoradiographies des coupes de la tumeur) a permis d'analyser les différents paramètres de la croissance : la durée du cycle cellulaire et de chacune de ses phases, le coefficient de prolifération cellulaire (proportion de cellules continuant à se diviser) et enfin porportion de mort ou de perte cellulaire par migration ou desquamation (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Ces méthodes ont confirmé ce que montrait déjà l'étude de la croissance globale à laquelle on pouvait reprocher de négliger les variations du rapport nombre de cellules au volume global (stroma, oedème, hémorragie).

Elles ont en effet mis en évidence plusieurs altérations des paramètres précédents, explicitant le ralentissement de la croissance. Deux principaux types d'altérations sont possibles :

I - La durée du cycle cellulaire demeure constante au cours de la croissance. Le ralentissement de celle-ci est alors expliqué soit par une diminution du coefficient de prolifération, soit par une augmentation des pertes cellulaires.

Ainsi (9) une tumeur solide, fibrosarcome C_3H de la souris obtenue à partir de la cellule NCTC 2472, a été étudié in vivo et in vitro à différentes étapes de sa croissance. Tant in vivo qu'in vitro, il n'y a aucun changement dans la durée du cycle cellulaire alors même que la croissance globale se ralentit. Mais le nombre de cellules entrant dans le cycle de division diminue à mesure que la tumeur grossit, en même temps, il semble que la perte cellulaire augmente.

L'étude autoradiographique est également très suggestive, montrant, dans les tumeurs volumineuses, évoluées, une hétérogénéité dans la répartition des cellules marquées, alors que dans les tumeurs petites, jeunes, la distribution de ces cellules marquées est uniforme.

Cependant, la notion d'une hétérogénéité doit être tempérée du fait que certaines cellules, en particulier quand la tumeur croît lentement, peuvent être dans un long cycle, avec une phase G_1, très longue, ou être en une phase de repos G_0, dans que l'on puisse savoir si celui-ci est définitif ou temporaire.

II - D'autres travaux (10) ont montré que la durée du cycle cellulaire varie au cours de la croissance, en s'allongeant (LALLA, PATT, FRINDEL). Ce phénomène a été constaté dans la prolifération des tumeurs ascitiques et par exemple la même cellule, NCTC 2472 qui greffée sous forme de tumeur solide. est caractérisée par la constance de la durée du cycle, voit sous forme ascitique, celle-ci varier. Parallèlement, il semble exister soit une diminution du coefficient de prolifération, soit une augmentation de la mortalité cellulaire.

Les études basées sur l'emploi de précurseurs marqués de l'ADN, ont donc confirmé le ralentissement de la croissance observée globalement.

Cette notion paraît donc solidement établie et il est curieux de constater que l'étude de la croissance des tumeurs humaines n'a apporté aucune donnée analogue, tout au moins lors de l'étude de la croissance globale.

CINETIQUE DE LA PROLIFERATION DES TUMEURS HUMAINES -

En effet, dans les quelques cas où cette étude a été possible, il ne semble pas que les paramètres de la prolifération cellulaire soient fondamentalement différents chez l'homme et chez l'animal. On constate l'existence d'un coefficient de prolifération réduit et d'une importante perte cellulaire. (1, 2).

PRESENCE DE CELLULES ANOXIQUES OU DE NECROSE AU SEIN DES TUMEURS -

Enfin, la présence de nécrose ou de cellules anoxiques au sein de la tumeur doit être un frein à la croissance, selon un mode exponentiel.

Le taux d'oxygénation des cellules décroît avec leur distance aux capillaires, dont l'organisation est d'ailleurs anarchique (1, 2). A plus de 180 microns d'un axe vasculaire, le taux d'oxygène devient insuffisant (3) or, au cours du développement de la tumeur, la distance entre 2 capillaires peut dépasser 360 microns et des foyers de nécrose peuvent même apparaître.

Témoignent également de la sous-oxygénation, l'étude des débits tumoraux (4, 5) et de la concentration en oxygène intratumorale (6).

D'autres travaux ont, en étudiant la vascularisation des tumeurs expérimentales, montré que si 2 à 4 jours après la transplantation des cellules tumorales, apparaissent des néoformations vasculaires et s'il existe jusqu'à un certain volume tumoral un parallélisme entre croissance tumorale et néoformation vasculaire, si de même, le diamètre des vaisseaux augmente parallèlement à la croissance tumorale, à partir d'un certain volume tumoral, la valeur vasculaire diminue au fur et à mesure que la tumeur augmente, les vaisseaux sinusoïdaux y deviennent de plus en plus importants et le rapport $\frac{\text{vx sinusoïdaux}}{\text{vx capillaires}}$ augmente au fur et à mesure que la tumeur croît. Si on considère que l'apport nutritif des vaisseaux sinusoïdaux est relativement faible, ceci expliquerait les nécroses tumorales.

CONCLUSION :

MODE DE CROISSANCE NON EXPONENTIEL

Donc, la croissance non exponentielle des tumeurs expérimentales, jointe à la cinétique de la prolifération cellulaire de ces mêmes tumeurs et sa probable analogie à celle de l'homme, la présence de cellules anoxiques au sein des tumeurs humaines, incitent à rechercher pour la croissance des tumeurs humaines, un modèle semblable, et non pas à accepter un modèle plus simple, ce qui est inhabituel, lors du passage de l'animal à l'homme.

Il est seulement possible de dire que dans la plupart des cas, la croissance pendant la durée limitée de l'observation clinique se fait selon un modèle exponentiel. Toute extrapolation est illicite (fig. 18).

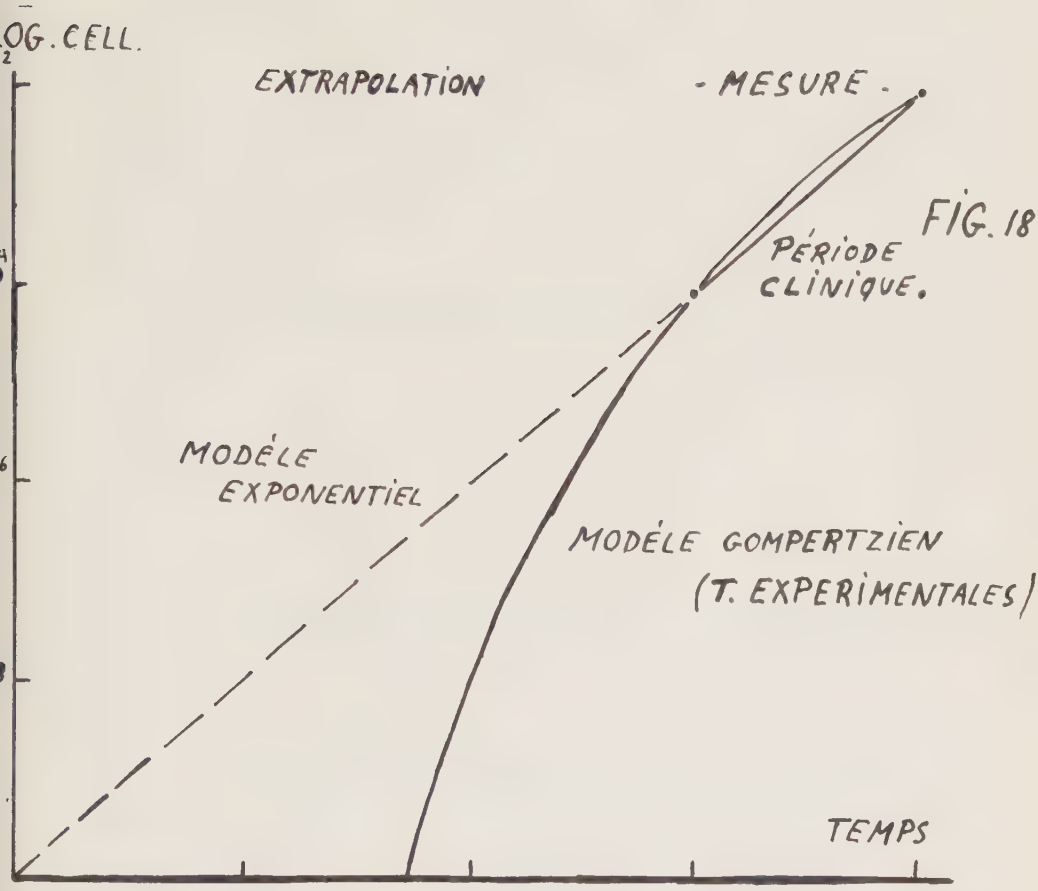
Nos résultats permettent, soutenus par les arguments précédents, de mettre en doute l'existence d'une différence fondamentale entre les observations cliniques qui mettent en évidence des croissances tumorales de type exponentiel, alors que les observations faites sur des tumeurs expérimentales plaident en faveur d'un phénomène de type Gompertzien, c'est-à-dire d'un rythme de croissance qui se ralentit avec le temps.

Les données fondamentales de la cinétique cellulaire (durée du cycle, coefficient de prolifération, pourcentage de "fuite cellulaire") n'étant pas radicalement différentes dans les tumeurs humaines et les tumeurs expérimentales, on peut se demander si les croissances exponentielles observées le plus souvent chez l'homme, ne sont pas liées à la fois à une période d'observation trop courte et à des méthodes trop peu précises pour mettre en évidence un phénomène Gompertzien. A cet égard, il n'est pas sans intérêt de constater que nous mettons en évidence parmi les nodules pulmonaires, une modification du rythme de croissance lorsque l'observation sans traitement d'une métastase pulmonaire dure un an en moyenne (6 malades) alors que nous ne constatons pas de modifications du rythme de croissance lorsque l'observation n'excède pas 80 jours en moyenne (23 ma-

lades). Il est remarquable également de constater que 9 fois sur 10, la modification se manifeste dans le sens d'un ralentissement de la croissance. Il est bien évident cependant, que les conclusions à ce point de vue, doivent rester prudentes car nos observations portent sur un nombre total assez restreint de malades.

D'autre part, il faut noter également que la présence chez un même malade de deux métastases poussant à des rythmes différents se concilie mal avec un phénomène de type exponentiel : ce dernier suppose en effet que le rythme de croissance reste stable ; or, puisque deux métastases proviennent d'une tumeur unique, il faut bien admettre que l'une d'entre elles au moins a un rythme de croissance différent de celui de la tumeur d'origine ou que l'une a changé son rythme de croissance à partir d'une certaine taille.

Or, nous constatons que parmi 29 malades porteurs de métastases pulmonaires, 11, soit près de 40 % ont des métastases qui poussent à des rythmes différents. En outre, les deux malades porteurs de tumeurs sous-cutanées ont aussi des tumeurs qui poussent à des rythmes différents et dont l'une montre un changement de son rythme de croissance.



La courbe en trait plein montre une croissance qui s'écarte du modèle exponentiel comme celle des tumeurs expérimentales chez les animaux de laboratoire (modèle Gompertzien). Sur une courte période cette courbe peut être approximée à une exponentielle par exemple durant la période qui voit la tumeur passer de 10^9 à 10^{12} cellules (période clinique). Cette exponentielle (en tirets) peut être extrapolée vers le passé, ce que font nombre d'auteurs pour obtenir la date de départ de la prolifération si elle se fait à partir d'une cellule. Suivant le mode de croissance réel (exponentiel ou Gompertzien) il existe donc une incertitude considérable sur la durée de la période infra ou pré clinique et sur la date de départ de la prolifération.

APPLICATIONS DE LA METHODE

Malgré ses limites, la méthode, qui est la seule utilisable de façon aisée en clinique, est intéressante à plusieurs titres :

1 - Confrontations avec les méthodes d'étude de la prolifération cellulaire utilisant les précurseurs de l'A. D. N.

2 - Appréciation de la radiosensibilité d'une tumeur.

3 - Appréciation de l'efficacité d'une chimiothérapie et détermination du mode d'administration optimal.

CONFRONTATION AVEC LES METHODES D'ETUDE DE LA CINETIQUE DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE DES TUMEURS HUMAINES -

De par ses limites, la mesure du T. D., exprimant la croissance globale de la tumeur ne trouve sa pleine signification que comparée aux résultats d'études plus fines. Ces dernières utilisant un précurseur marqué de l'A. D. N. - la Thymidine tritiée, peuvent être utilisées :

- soit en injection in vivo (1) dans quelques cas exceptionnels
- soit en incubation avec des fragments de la tumeur prélevés par biopsie ; on postule alors que le taux de synthèse de l'A. D. N. et le taux de division demeurent identiques in vivo et in vitro (2, 3).

Il est possible par ces méthodes, de déterminer l'index de marquage et la durée de la phase S ou au moins d'estimer cette dernière. Un temps de doublement potentiel est alors calculé, la comparaison avec le temps de doublement global observé, permet alors de mettre en évidence une éventuelle perte ou mort cellulaire, soit par nécrose, soit par mort, lors de la division par anomalies chromosomiques, ou par mise en jeu de mécanismes immunologiques.

TUBIANA et Coll. (1) étudient la cinétique d'un cancer cutané, calculent un T. D. potentiel de 10 jours, or la tumeur avait mis 20 ans pour atteindre un poids de 200 g. La vitesse de croissance réelle a donc été beaucoup plus lente, suggérant une mortalité cellulaire importante, les cellules ayant pu être éliminées dans ce cas, par desquamation.

LAMERTON (4), colligeant les valeurs de l'index de marquage obtenues par différents auteurs et dans diverses tumeurs, et admettant une phase de synthèse de 15 h. calcule les temps de doublement potentiel, qui, comparés aux temps de doublement observés, mettent en évidence une perte cellulaire.

COOPER (5), par un calcul pratiqué à partir de l'index de marquage trouve dans 18 tumeurs de Burkitt, un T. D. potentiel inférieur à 1 jour chez 7 patients et chez 9 un T. D. potentiel entre 1 et 2

jours. Or, malgré la croissance rapide du lymphome de Burkitt, même à la phase avancée de la maladie à laquelle cette mesure a été faite, le T.D. clinique est toujours d'au moins une semaine . Ceci suggère également, une importante mort cellulaire in situ, ou une importante perte cellulaire par migration.

APPRECIATION DE LA RADIOSENSIBILITE -

Chez un de nos malades présentant de multiples nodules sous-cutanés, (histiocytosarcome, enfant de 7 ans) il a été tenté d'étudier :

1 - la radiosensibilité de ces cellules tumorales in vivo, c'est-à-dire la courbe de survie déterminée par la Do et le n ;

2 - la radiosensibilité locale, notion plus complexe, faisant intervenir la radiosensibilité et la dose inductrice 50 %.

Etant donné la difficulté d'interprétation des résultats et leur caractère fragmentaire, nous nous bornerons à donner le principe de la méthode et à montrer quelques exemples de détermination de la radiosensibilité.

PRINCIPE -

L'irradiation le même jour, de différents nodules, donne à chacun d'eux une dose différente : de 50 à 1480 rads, chaque dose étant différente de 130 rads, des doses voisines. Le volume du nodule irradié est étudié dans les jours suivants, ainsi (fig. 19) le nodule a reçu au jour O, une dose de 310 rads de rayons X, la tumeur a cessé d'être palpable à partir du 5ème jour et est redevenue mesurable le 38ème jour, le pourcentage de cellules laissées vivantes par l'irradiation peut être apprécié en extrapolant au moment de l'irradiation, la courbe de croissance de reprise de la tumeur et en faisant le rapport du volume extrapolé au volume initial ; pour cette tumeur et cette dose de 310 rads, le rapport est de 13, 7 %. Après une dose de 180 rads, il était de 34 %.

On pourrait ainsi obtenir une courbe traduisant la réponse à la dose des cellules irradiées in vivo.

Mais il s'agit de données obtenues à partir d'extrapolations qui supposent :

1 - que pendant la période où le nodule n'est pas perceptible, sa vitesse de croissance a été semblable à celle qui a été mesurée à une taille plus grosse.

2 - or quelques faits laissent supposer une influence des

cellules tuées sur les cellules demeurées vivantes et quelques exemples peuvent être montrés de variations de la vitesse de croissance après irradiation (7).

Il semble donc exister après irradiation, une modification de la cinétique de la population ainsi que de sa structure, qui rendent difficile l'interprétation de ces résultats.

Ainsi les résultats obtenus par BREUR (8) confirmant, notion classique, le parallélisme entre vitesse de croissance et radiosensibilité ne doivent pas être admis sans réserves, d'autant que l'irradiation a été donnée par doses fractionnées, qui doivent majorer les difficultés d'interprétation citées.

Nous avons également irradié des nodules pulmonaires chez un même malade à doses différentes, en particulier pour étudier l'efficacité comparée de doses données en étalement classique à des mêmes doses données en étalement plus court, mais nos résultats ne sont pas interprétables.

La méthode de mesure du T. D. peut donc être d'application utile en radiobiologie clinique.

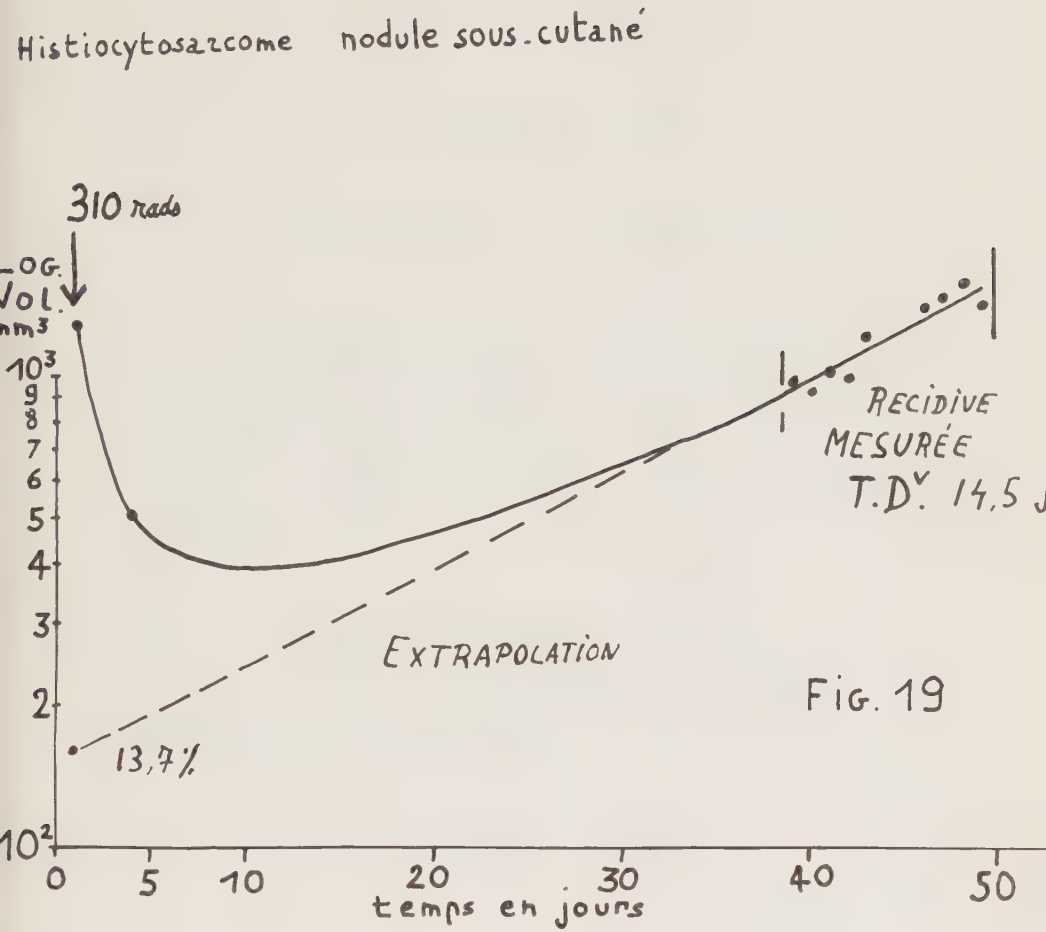


Fig. 19

Courbe de croissance d'une tumeur humaine ayant reçu le jour 0 une dose de 310 rads de rayons X. La tumeur a cessé d'être palpable à partir du 5e jour, elle est redevenue mesurable le 38e jour.

Le pourcentage de cellules survivantes est calculé en extrapolant jusqu'à la date de l'irradiation, la courbe de croissance de la tumeur et en faisant le rapport du volume ainsi obtenu au volume initial. Pour cette tumeur et cette dose le rapport est égal à 13,7%, ce qui pourrait être considéré comme le pourcentage de cellules survivantes, mais des réserves s'imposent (inconstance de la vitesse de croissance, influence des cellules triées).

APPRECIATION DE LA CHIMIO-SENSIBILITE -

La mesure du T. D. a été déjà appliquée comme test de l'efficacité d'une chimiothérapie (6, 10).

Nous nous bornerons à commenter la fig. 20. Il s'agit de la mesure de 12 nodules sous-cutanés de lymphoblastosarcome ; la courbe rend frappante la différence de réponse entre deux modes d'administration de la même dose d'Endoxan : 150 mg. (le malade est un enfant de 5 ans) soit en plusieurs doses faibles (5 fois 30 mg.) soit en une dose forte unique (une fois 150 mg.). Il y a supériorité nette dans l'effet obtenu par la seconde manière qui fait perdre en quelque sorte à la tumeur 15 j. au lieu de 6, 5 j. - 15 / 6, 5 = 2, 3 fois plus efficace.

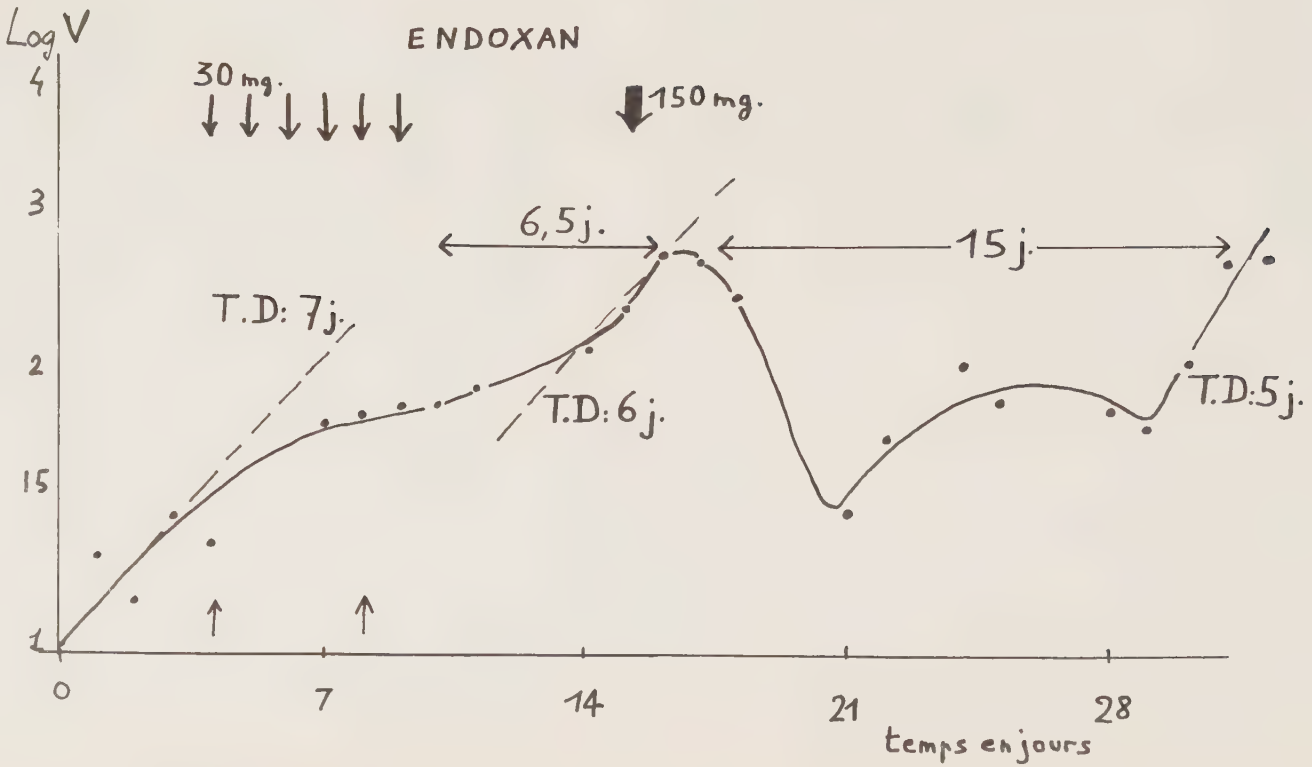
Il devrait être ainsi possible de chercher le meilleur mode d'administration d'une drogue : dose forte unique
dose forte administrée de façon continue pour couvrir toutes les phases du cycle cellulaire, afin de saisir les cellules quand elles se présentent à leur phase de sensibilité maximale par exemple.

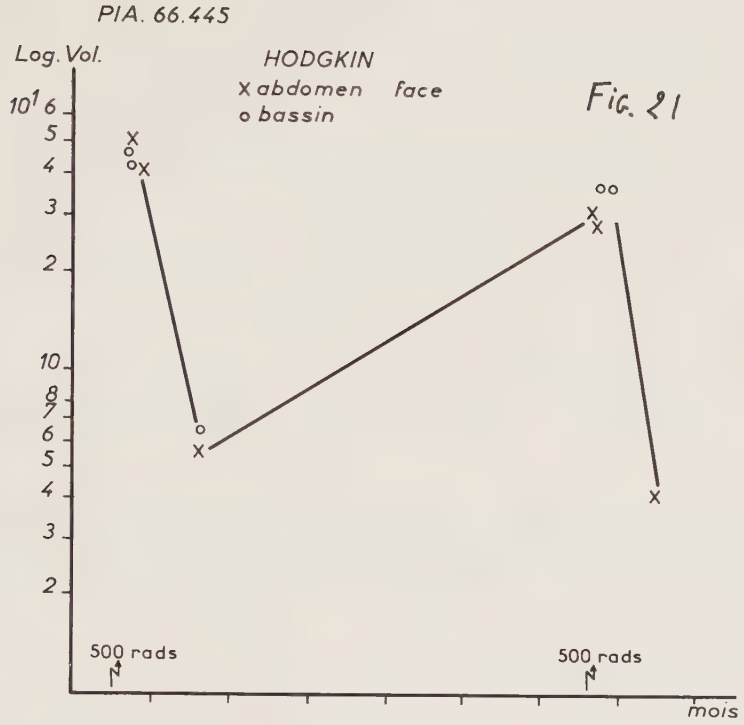
La méthode peut en outre permettre d'objectiver l'effet de différentes thérapeutiques (fig. 21 - 22).

REM. Lymphoblastosarcome

Moyenne de 12 nodules sous cutanés

Fig. 20




PIA. 66.445
Log. Vol.
HODGKIN
x abdomen face
o bassin
Fig. 21
10^16
5
4
3
2
10
8
7
6
5
4
3
2
500 rads
500 rads
mois

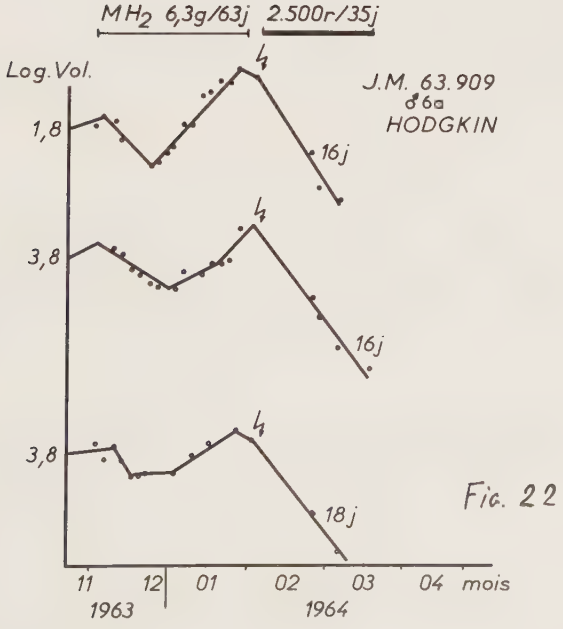

MH2 6,3g/63j
2.500r/35j
Log. Vol.
J.M. 63.909
♂ 6a
HODGKIN
1,8
16j
3,8
16j
3,8
18j
11
12
01
02
03
04
mois
1963
1964

Fig. 22

CONCLUSION

La validité du modèle exponentiel des tumeurs humaines, d'après notre matériel, semble devoir être, dans près de la moitié des cas, mis en doute.

Des différences des taux de croissance de métastases de taille différente chez le même malade, des variations de ce taux de croissance pour une même métastase ont été mis en évidence, d'autant plus souvent que la durée d'observation, exprimée en temps réel ou en temps de doublement, a été longue.

L'extrapolation vers le passé des courbes de croissance doit être tenue pour une méthode non rigoureuse et a pu être mise en défaut dans quelques cas (BREUR).

L'extrapolation vers l'avenir permet de prédire dans une certaine mesure la durée probable de survie sans traitement.

Dans un même groupe histologique de tumeurs il existe une dispersion importante des temps de doublement. Les métastases de cancers osseux et de sarcomes des parties molles, de tumeurs testiculaires sont celles qui croissent cependant en moyenne le plus vite.

Cependant, il est nécessaire de ne pas oublier que le matériel qui peut être étudié est le résultat d'une grande sélection et, qu'à la limite, il ne s'agit que de l'étude de la croissance tumorale de cas particuliers. Ce fait joint à la brièveté relative et au caractère tardif de la période d'observation clinique indique les limites de la méthode.

Cependant elle est la seule utilisable de façon simple en clinique et elle ne trouve sa pleine valeur que confrontée aux autres méthodes d'étude de la croissance tumorale, utilisant les précurseurs marqués de l'A. D. N.

Elle peut ainsi comparée au T. D. potentiel calculé d'après ces méthodes suggérer une perte cellulaire par mort ou migration (TUBIANA et Coll).

Enfin elle permet d'étudier la sensibilité des tumeurs humaines in vivo, mais l'interprétation des résultats oblige à des hypothèses non vérifiées.

Elle permet de quantifier l'effet de diverses chimiothérapies et en particulier d'apprécier le mode d'administration optimal.

Vu, le Président de Thèse
Professeur M. TUBIANA.

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

(non exhaustive)

I - CROISSANCE DES TUMEURS HUMAINES :

1 - FOULDS, L. -
Tumor progression and neoplastic development, in Cellular control mechanisms and cancer.
éd. Elsevier Publishing Co, 1964, p. 242

2 - DENOIX, P. -
Réflexions sur l'histoire naturelle des cancers.
Marseille Chirurgical, 19, 1967, 81.
Rev. Fr. Et. Clin. Bio., 7, 1962, 241.

Le traitement des tumeurs en fonction de nos connaissances concernant le rôle de l'hôte.
Rev. Fr. Et. Clin. Bio. 10, 1965, 583.

3 - STEEL, G.G. - LAMERTON, L.F. -
The growth rate of human tumors.
Brit. J. Cancer, 20, 1966, 74 - (Revue générale).

4 - COLLINS, V.P. - LOEFFLER, R.K. - TIVEY, H. -
Observations on growth rates of human tumours.
Am. J. Roentgenol., 76, 1956, 988.

5 - COLLINS, V.P. -
Time of occurence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum.
Cancer, 15, 1962, 387.

6 - GARLAND, L.H. - COULSON, W. - WOLLIN, E. -
The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma.
Cancer, 16, 1963, 694.

7 - GERSTENBERG, E. -
Die Tumorverdopplungszeit ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik.
Fort , Röntg., 101, 1, 1964, 39.

8 - SPRATT, J. S. Jr. - SPRATT, Th. L. -
Rates of growth of pulmonary metastases and host survival.
Ann. Surg., 159, 1963, 161.

9 - SCHWARTZ, M. -
A biomathematical approach to clinical tumor growth.
Cancer N-Y., 1961, 14, 1271.

10 - SPRATT, J. S. - TER POGOSSIAN, M. - LONG, R. T. L. -
The detection and growth of intrathoracic neoplasms.
Arch. Surg., 86, 1963, 283.

11 - SPRATT, J. S. - SPJUT, H. J. - ROYER, C. H. L. -
The frequency of the growth rates and the estimated duration of primary pulmonary carcinoma.
Cancer, 16, 1963, 687.

12 - SPRATT, J. S. -
The rates of growth of skeletal sarcomas.
Cancer, 18, 1965, 14.

13 - BREUR, K. -
Groeinselheid en Stralengevoeligheid van Geznellen Bij de Mens.
Thèse - Leiden 1965.

14 - BREUR, K. -
Growth rate and Radiosensitivity of human tumours.
Eur. J. Cancer, 12, 1966, 157.

15 - DOUCHEZ, J. -
Etude du taux de croissance de 90 cas de métastases pulmonaires.
Diplôme National d'Electro-Radiologie - 1967.

16 - INGELBY, M. - MORRE, L. - GERSHON-COHEN, J. -
A roentgenographic study of the growth rate of 6 early cancer of the breast.
Cancer, 11, 1958, 726.

17 - LAUGIER, A. - ATTIE, E. - BOURDON, R. - DESPREZ CURELY, J-P. - GASQUET, C. - MARKOVITS, P. -
Variations de volume des ganglions après lymphographie.
XI° Congrès International de Radiologie - Rome - Sept. 1965.

18 - ATTIE, E. -
Variations de volume des ganglions abdominaux opacifiés par lymphographie.
Mémoire pour le Diplôme d'Electro-Radiologie, 1966.

19 - MAC DONALD, J.S. - LAUGIER, A. - SCHLIENGER, M. -
Observations on the growth of tumours in lymph nodes changing from normal to abnormal while remaining opacified after lymphography.
Clinical Radiology - XIX, 1968, 120.

20 - MAC DONALD, J.S. - LAUGIER, A. - SCHLIENGER, M. -
Growth rate of human tumors in lymph nodes.
Communication on Second International Congress of Lymphology, Miami, Mars 1968.

21 - WELIN, S. - YOUKER, J. - SPRATT, J.S. -
The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed by double contrast enema study (Malmö Technique).
Am. J. Roentgenol., 90, 1963, 673.

22 - FIGIEL, L.S. - FIGIEL, S.J. - WIETERSEN, F.K. -
Roentgenologic observations of growth rates of colonic polyps and carcinoma.
Acta Radiologica, 3, 1965, 417.

23 - FINKEL, M.P. - BERGSTRAND, A.J. - BISKIS, B.O. -
(Croissance des T. osseuses). Radiology 77, 1961, 269

24 - MENDELSOHN, M.L. -
Some clinical implications of models of Tumour growth in Current perspective in cancer therapy.
édit. Hayer, Row, 1966, p. 10

25 - KROKOWSKI, E. -
Tumorwachstum und Prognose.
Deutscher Röentgen. Kongress, 1966.

II - CROISSANCE DES TUMEURS EXPERIMENTALES

1 - MOTTRAM, J.C. -
On the origin of tar tumours in mice wether from single cells or many cells.
J. Pathol. and Bacteriol., 40, 1935, 407.

2 - HOFFMAN, J.G. - GOLTZ, M.L. - REINHARD, M.C. -
WARNER, S.G. -
Quantitative determination of the growth of a transplantable mouse adenocarcinoma.
Cancer Research, 3, 1943, 237.

3 - MAC CREDDIE, J. A. - INCH, W. R. - KRUUV, J. - WATSON, T. A. -
The rate of tumor growth in animals (Revue générale).
Growth, 29, 1965, 331.

4 - MAYNEORD, W. V. -
On a law of growth of jensen's rat sarcoma.
Am. J. Cancer, 16, 1932, 841.

5 - LAIRD, A. K. -
- Dynamics of tumour growth. Comparaison of growth rates and extra-population of growth curves to one cell.
Brit. J. Cancer, 19, 1965, 278.

- Dynamics of tumour growth (modèle Gampertzien)
Brit. J. Cancer, 18, 1965, 490.

6 - KLEIN, G. - REVESZ, L. -
Quantitatives studies on the multiplication of neoplastic cells in vivo - I - Growth curves of the Ehrlich and MCIM ascites tumours.
J. Nat . Cancer Inst., 14, 1953, 229.

7 - DETHLEFSEN, L. A. - PREWITT, J. M. S. - MENDELSOHN, ML. -
Analysis of tumor growth curves.
J. Nat. Cancer Inst. 40, 1968, 389.

III - CINETIQUE DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE DES TUMEURS EXPERIMENTALES

1 - BASERGA, R. -
The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division : a review.
Cancer Research, 25 - 1965, 581.

2 - MENDELSOHN, M. L. -
The kinetics of tumor cell proliferation.
in M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute - Cellular Radiation Biology, Baltimore - The Williams & Wilkins Co, 1965.

3 - MELDELSOHN, M. L. -
Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C3H mouse III - The growth fraction.
J. Nat. Cancer Inst., 28, 1962, 1015.

4 - KISSEL, P. - DUPREZ, A. - SCHMITT, J. - DOLLANDER, A. -
Autohistoradiographie des cancers digestifs humains in vivo.
Compt. Rend. Soc. Biol., 159, 1965, 1400.

5 - LALA, P. K. - PATT, H. M. -
Cytokinetic analysis of tumor growth.
Proc. Nat. Acad. Sci., 56, 1966, 1735.

6 - STEEL, C. G. - ADAMS, K. - BARETT, J. C. -
Analysis of the cell population kinetics of transplanted tumours of widely differing growth rate.
B. J. Cancer, 20, 1966, 784.

7 - BASERGA, R. - GOLD, R. -
The uptake of tritiated thymidine by newly transplanted Ehrlich ascites tumor cells.
Exp. Cell. Res. 31, 1963, 576.

8 - STEEL, G. G. -
Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours
Eur. J. Cancer, 3, 1967, 381.

9 - FRINDEL, E. - MALAISE, E. P. - ALPEN, E. - TUBIANA, M. -
Kinetics of cell proliferation of an experimental tumor.
Cancer Research, 27, 1967, 1122.

10 - FRINDEL, E. - TUBIANA, M. -
Durée du cycle cellulaire au cours de la croissance d'une ascite expérimentale de la souris C3H.
C. R. Acad. Sci., 265, 1967, 829.

IV - CINETIQUE DE LA PROLIFERATION DES TUMEURS HUMAINES

1 - MALAISE, E. - FRINDEL, E. - TUBIANA, M. -
Cinétique de la prolifération cellulaire des tumeurs humaines étudiée grâce à l'injection du Thymidine tritiée.
C. R. Acad. Sci., Paris, 264, Série D, 1967.

2 - CLARKSON, B. - OTA, K. - OKHITA, T. - O'CONNOR, A. -
Kinteics of proliferation of cancer cells in Neoplastic effusions in Man.
Cancer, 18, 1965, 1189.

V - VASCULARISATION DES TUMEURS ET ANOXIE

1 - DELARUE, J. - ABELANET, R. - CHOMETTE, G. -
La vascularisation des tumeurs malignes.
Presse Medicale. 73. 1965. 1517.

2 - RUBIN, P. - CASARETT, G. -
Microcirculation of tumors part. I. - Anatomy. function and necrosis.
Clinical Radiol., 17. 1966. 220.

3 - THOMLISSON, - GRAY, -

Brit. J. Cancer. 9. 1955. 539.

4 - BRU, A. - COMBES, F.F. - VERGNES, R. - REDIS, H. - NAJA, A. -
Le taux d'epuration du Xenon 133, index de l'activite circulatoire des tissus tumoraux.
J. Radiol. Electrol., 48. 1967. 281.

5 - GULINO, F.M. - GRANTHAM, F.H. -
Studies on the exchange of fluids between host and tumour.
II - The blood flow of hepatomas and other tumours in rats and mice.
J. Nat. Canc. Inst., 27. 1961. 1465.

6 - CATALAND, S. - COHEN, C. - SAPIRSTEIN, L.A. -
Relationship between size and perfusion rate of transplanted tumours.
J. Nat. Cancer Inst., 29. 1962. 353.

VI - APPLICATIONS DE LA METHODE

1 - MALAISE, E. - FRINDEL, E. - TUBIANA, M. -
Cinetique de la proliferation cellulaire de deux tumeurs humaines etudiees grâce à l'injection de Thymidine tritiee.
C.R. Acad. Sci., 264. 1967. 1104.

2 - COONS, H. - NOSMAN, A. - VARIM, A. -
In vivo measurements of human tumor growth.
Cancer, 19. 1966. 1202.

3 - STEEL G. - BENSTEDT, J. M. -
In vitro studies of cell proliferation in tumours - I - Critical appraisal of methods and theoretical considerations.
Eur. J. Cancer, 2, 1966.

4 - LAMERTON, L. F. -
Radiation biology and cell population Kinetics.
Phys. Med. Biol. 13, 1968.

5 - COOPER, E. M. - FRANCK, G. L. - WRIGHT, D. H. -
Cell proliferation on Burkitt Tumours.
Eur. J. Cancer, 2, 1966, 377.

6 - TUBIANA, M. - FRINDEL, E. - MALAISE, E. -
Extrapolations à l'homme des données nécessaires à la radiothérapie.
Congrès de Rome - 1965, Vol. I, 7 B, Proc. of II Int. Congr. Radiol.

7 - MALAISE, E. - TUBIANA, M. -
Croissance des cellules d'un fibrosarcome expérimental irradié chez la souris C3H.
C. R. Acad. Sci., 263, 1966, 292.

8 - BREUR, K. -
Growth rate and radiosensitivity of human tumours.
Eur. J. Cancer, 12, 1966, 157.

9 - ROSENBER, V. M. - WILSON, M. E. E. -
A transplantable plasma cell tumor in the study of carcinostatic agents.
Biochem. Pharmacol., 13, 1964, 589.

10 - ZUBROD, C. -
Procedures recommented for the clinical trial of alkylating agents.
Ann. of the N-Y., Acad. Sci., 68, 1958, 1246.

In comparative clinical and biological effect of alkylating agents.
Ann. of the N-Y., Acad. Sci., 68, 1958, 657.